

гический фон, не позволяющий развивать свои потребности в успехе, преобладающий у девушек ($p < 0,05$), выраженное ощущение несоответствия ожиданиям окружающих у юношей-лицистов ($p < 0,001$), страх ситуации проверки знаний у юношей ($p < 0,01$) и девушек ($p < 0,001$) и страх самовыражения у девушек ($p < 0,01$).

Учащиеся школ инновационного типа испытывают

большую психоэмоциональную нагрузку и находятся в состоянии постоянного психофизиологического стресса. Интенсификация процесса школьного обучения представляет серьезную педагогическую, психологическую и медико-социальную проблему и требует дальнейшего углубленного изучения для разработки методов своевременной коррекции нейропсихологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева Н.А., Ямпольская Ю.А. Здоровье и развитие современных школьников // Школа здоровья. — 1994. — Т.1. — № 1. — С. 13-18.
2. Божович Е.Д. Психофизиологические проблемы методов обучения в средней общеобразовательной школе // Школа здоровья. — 1995. — Т.2, № 3. — С. 5-20.

3. Вайзман Н.П. Реабилитационная педагогика. — М.: АГРАФ, 1996. — Вып. 1. — 156 с.
4. Дзятковская Е.Н., Колесникова Л.И., Долгих В.В. Информационное пространство и здоровье школьников. — Новосибирск: Наука, 2002. — 132 с.
5. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. — СПб: Питер, 2000. — 507 с.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
e-mail: tzaznobova@yandex.ru, тел: (3952) 290-772.

Зазнобова Татьяна Васильевна — аспирант кафедры детских болезней ИГМУ,
Дудкина Марина Вадимовна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней ИГМУ.
Ремезова Татьяна Васильевна — врач-невролог Ивано-Матренинской детской клинической больницы.

© ПУРЛИК И.Л., ПЕРЕЛЬМУТЕР В.М., БЕЛОБОРОДОВА Е.В., БЕЛОБОРОДОВА Э.И. — 2010

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРЕДЦИРРОТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

И.Л. Пурлик, В.М. Перельмутер, Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова
(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск,

ректор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.В. Новицкий, кафедра патологической анатомии, зав. — д.м.н., проф. В.М. Перельмутер, кафедра терапии ФПК и ППС, зав. — д.м.н., проф. Е.В. Белобородова)

Резюме. Проведена оценка вклада и влияния морфологических показателей на характер и выраженность фиброза при ХВГС. Исследовался биопсийный материал от 277 больных хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с алкогольной болезнью. Методом логистической регрессии определены морфологические признаки, определяющие будущий тяжелый склероз. Установлено, что при HCV-инфекции с алкогольной болезнью септальный фиброз ассоциирован с выраженностью внутриклеточного холестаза, перигепатоцеллюлярного фиброза, мелкокапельной жировой дистрофией, пролиферацией желчных протоков.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, алкогольная болезнь, прогнозирование фиброза, морфология.

PREDICTORS OF PRECIRRHOTIC TRANSFORMATION IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C WITH ALCOHOLIC LIVER DISEASE

I.L. Purlik, V.M. Perelmuter, E.V. Beloborodova, E.I. Beloborodova
(Siberian State Medical University, Tomsk)

Summary. An assessment of the contribution and influence of morphological parameters on the nature and severity of fibrosis in HCV has been conducted. We studied biopsy material from 277 patients with chronic hepatitis C in combination with alcoholic disease. The method of logistic regression identified morphological features that determine the future severe sclerosis. There was shown that septal fibrosis in HCV-infection with alcoholic abuse associated with the severity of intracellular cholestasis, perisinusoidal fibrosis, microvesicular steatosis and proliferation of bile ducts.

Keywords: chronic viral hepatitis C, alcoholic liver disease, prediction of fibrosis, morphology.

Эпидемиологическую ситуацию с заболеваемостью хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в Российской Федерации следует считать тревожной [1,3,5,6]. Естественное течение гепатотропной инфекции все чаще сопровождается злоупотреблением этилового спирта [2,4,7,13]. Масштаб истинной картины распространенности ХВГС в сочетании с алкогольной болезнью в Российской Федерации оценить крайне трудно. Создание крупного резервуара HCV-инфекции, протекающей с алкогольной зависимостью, приводит к существенному изменению характера поражения печени. Течение заболевания становится все менее предсказуемым, что часто не позволяет прогнозировать течение патологического процесса. Это касается характера и темпов предцирротической, цирротической трансформаций.

Известно, что основными факторами раннего и прогрессирующего фиброза является возраст инфициро-

вания, мужской пол, способ инфицирования, вирусная нагрузка, перегрузка железом и генотип вируса [10]. Пункционная биопсия, являющаяся «золотым стандартом» диагностики в гепатологии, к сожалению, чаще всего позволяет констатировать состоявшуюся цирротическую трансформацию. Используемая шкала оценки (METAVIR) биопсий печени подразумевает учет только ступенчатых, зональных некрозов, характера фиброза, не принимая во внимание другие дистрофические, воспалительные и прочие составляющие всего многообразия обнаруживаемых морфологических изменений в биоптате [12]. Наиболее часто пункционная биопсия проводится, лишь, однажды, а повторное взятие фрагментов ткани для оценки естественного течения заболевания или эффективности лечения чаще невозможно в виду низкой комплаентности данной категории больных.

Морфологические показатели, повышающие риск
предцирротической трансформации при ХВГС с алкогольной болезнью (n=277)

Показатель	T-отношение	p	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Внутриклеточный холестаза	72,614	<0,001	19,5	6,414	124,216
Перигепатоцеллюлярный фиброз	5,124	<0,001	2,912	1,904	5,532
Мелкокапельная жировая дистрофия	52,62	<0,001	13,234	2,73	74,64
Пролиферация желчных протоков	64,212	<0,001	16,214	3,51	89,122

В этой связи существует настоятельная необходимость в оценке вклада параметров гистологической картины на вероятность развития септального фиброза (предцирроза) при ХВГС с алкогольной болезнью. Кроме этого, необходимо установить, какие морфологические показатели в наибольшей степени повышают шансы предцирротической трансформации

Цель работы: установить прогностические морфологические признаки избыточного коллагенообразования при ХВГС с алкогольной болезнью печени по данным первичной биопсии.

Материалы и методы

Изучался биопсийный материал, полученный от 277 больных ХВГС за период наблюдения на базе отделения гастроэнтерологии ОГУЗ ТОКБ с 1998 по 2008 год. Все больные имели двукратное подтверждение обнаружение маркеров гепатотропного вируса типа С серологическим методом, ПЦР (в том числе real time PCR), положительный алкогольный анамнез, стигмы алкогольной зависимости. Пациенты с регистрацией гепатотропного вируса типа В, D, цирротической трансформацией, раком печени, аутоиммунным гепатитом, болезнями накопления не включались в исследование. В данное исследование не вошли больные с опийной наркоманией, описторхозной инвазией. На момент забора материала пациенты не получали какую-либо терапию, в том числе противовирусную. Пациенты групп с разными степенями выраженности фиброза были сопоставимы по полу, возрасту, жизненной фазы цикла вируса. Группа наблюдения — ХВГС — 277 человек, из которых 104 (37,5%) женщины и 173 (62,5%) мужчины соответственно. Средний возраст вошедших в наблюдение составил $39,5 \pm 8,5$ лет. Стаж заболевания больных с констатацией I стадии хронизации (n=120) составил — $8,5 \pm 4,6$ года, при II-III стадиях (n=157) — $9,0 \pm 4,8$ лет (p=0,38). Пункционная биопсия печени выполнена стандартной иглой Менгини (1,4-1,6 мм диаметр, 70-88 мм длина). Образцы тканей фиксировались в 10% нейтральном формалине. Материал обрабатывался по стандартной методике и заливался в парафин. Срезы толщиной 5-6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Проводилась морфологическая оценка степени активности (A) и стадии хронизации (F) по шкале METAVIR (1994) [11]. Кроме этого, оценивалась выраженность и встречаемость крупно- и мелкокапельной жировой дистрофии, пролиферации желчных протоков, перигепатоцеллюлярного склероза, внутриклеточного холестаза, фиброза центральных вен, «плазматизации» портального воспаления, обнаружения лимфоидных фолликулов и агрегатов. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований»

Оценка качественных показателей первичной биопсии выполнялась в созданных прогностических моделях. При этом методом мультиномиальной логистической регрессии (SPSS.12.0) была проведена оценка влияния всех изученных морфологических показателей на зависимую переменную — индекс умеренного, тяжелого фиброза (F II-III) в сравнении со слабым фиброзом (F I).

Таблица 1 В таблице представлены значения ожидания шансов (ОШ) развития предцирротической трансформации, 95%-й доверительный интервал (ДИ), T-отношение и значение p. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе биоптатов групп ХВГС с алкогольной болезнью с констатацией I стадии хронизации обращало на себя внимание наличие портального фиброза в виде незначительного утолщения самого тракта с негустой диффузно-очаговой инфильтрацией, представленной лимфоцитами и немногочисленными моноцитами. Предцирротическая трансформация характеризовалась наличием более 3-4 чаще порто-портальных, реже порто-центральных септ в каждой биопсии. При этом, сам септальный фиброз, был представлен довольно широкими прослойками фиброзной ткани (до 30% от площади I и II зон печеночного ацинуса). В большинстве случаев септы были умеренно инфильтрированы преимущественно лимфоидными элементами.

В группе ХВГС с алкогольной болезнью вероятность септального фиброза определялась мелкокапельной жировой дистрофией, внутриклеточным холестазом, пролиферацией желчных протоков и перигепатоцеллюлярным фиброзом (табл. 1).

Так, обнаружение перигепатоцеллюлярного фиброза в биоптате больных ХВГС, злоупотребляющих этиловым спиртом повышало шанс предцирротической трансформации в 2,9 раза (ДИ 1,9-5,53). Внутриклеточный холестаза в 19,5 раз (ДИ 6,1-124,2) повышал вероятность развития порто-портальных и порто-центральных септ. По данным настоящего исследования, мелкокапельная жировая дистрофия в 13,2 раза (ДИ 2,7-74,6) и пролиферация желчных протоков в 16,2 раза (ДИ 3,5-89,1) чаще определяли предцирротическую трансформацию у пациентов HCV-инфекции с алкогольной зависимостью.

В настоящее время известно, что лишь высокий индекс гистологической активности является маркером возможного избыточного развития фиброза [11,14]. Результаты настоящего исследования позволили выявить другие морфологические показатели, выраженность которых определяет избыточное коллагенообразование. Интересно еще и то, что выявленные нами микроскопические предикторы, предцирроза не входят не в одну из шкал гистологической оценки состояния печени печеночной паренхимы, а являются лишь «маркерами» других патологических процессов. Так, по данным немногочисленных исследований, жировая дистрофия в печени в ряде случаев может определять более высокую некротовоспалительную активность, как при алкогольной болезни, так и при вирусном поражении [3,5,12,15]. Установлено, что присутствие окисляемого жира в печени достаточно, чтобы явиться триггером каскада ПОЛ с резко возрастающей продукцией ряда цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-8 [16]. Все это в конечном итоге и способствует реализации чрезмерного повреждения гепатоцитов, избыточного фиброза, что, однако, не всегда бывает у больных с жировым гепатозом. Нами обращено внимание, что во всех работах делается акцент на возможность неблагоприятного влияния жировой дистрофии гепатоцитов в целом на выраженность некроза и фиброза при ХВГС [3,5,8,10,12,15]. В доступной литературе нам не удалось найти сравнительную характеристику или оценку разных степеней гепатоза при алкогольной болезни печени [12,15]. Лишь в последние годы появились редкие сообщения о существенном поражении митохондриального аппарата клеток в условиях микровезикулярного стеатоза [14,15].

Более выраженная пролиферация желчных протоков при ХВГС, по мнению ряда исследователей, долгое

время была взаимосвязана с репликацией вириона в дуктулярном эпителии [8,15]. По данным настоящего исследования, именно повышенная встречаемость новообразованных дуктул повышает риск развития предцирротической трансформации. Принимая во внимание, что больные со слабым и тяжелым фиброзом были сопоставимы по фазе жизненного цикла вируса, говорить о прямом влиянии репликации на пролиферацию дуктул и утяжеление фиброза не приходится.

Более чем объяснимым можно считать обнаруженный факт влияния перисинусоидального фиброза на избыточный фиброгенез при ХВГС с алкогольной болезнью печени. Как известно, коллагенизация синусоидальной поверхности гепатоцита приводит к развитию вторичных гипоксических, дистрофических и дисметаболических изменений клеток с последующей атрофией [10,15]. Не исключено, что при развитии перигепатоцеллюлярного фиброза именно печеночные клетки в процессе своего вторичного повреждения могут оказывать стимулирующее влияние на макрофаги, звездчатые клетки, фибробласты (в том числе миофибробласты) [8,9,15].

По нашим данным, внутриклеточный холестаз у лиц, злоупотребляющих этиловым спиртом при HCV-инфекции в 19,5раз! увеличивает шанс развития сеп-

тального фиброза. Установлено, что, аккумуляция желчного пигмента может быть следствием глубокого повреждения внутриклеточных органелл, однако, более точный механизм и его связь с гепатотропным вирусом установить не удалось [8].

Таким образом, мы установили, что уже по первичной биопсии можно спрогнозировать вероятность наступления избыточного фиброза при ХВГС с алкогольной болезнью печени. По данным проведенного исследования можно говорить о том, что существуют морфологические параметры, определяющие крайне высокую вероятность наступления предцирротической трансформации при HCV-инфекции с алкогольной болезнью. При анализе первичной биопсии необходимо обращать пристальное внимание на выраженность мелкокапельной жировой дистрофии, внутриклеточного холестаза, пролиферации желчных протоков и перигепатоцеллюлярного фиброза, так как именно эти морфологические параметры определяют тяжелый склероз при ХВГС. Предцирротическая трансформация при HCV-инфекции с АБП ассоциирована с выраженностью мелкоvesикулярного стеатоза, повышенным числом новообразованных холангиол порталных трактов и избыточным внутриклеточным накоплением желчного пигмента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. № 1. — С. 20-25.
2. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV инфекции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — Т. 4. № 2. — С. 20-37.
3. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х. и др. Клинико-морфологические особенности алкогольного гепатита. // Клиническая медицина. — 2005. — № 4. — С. 37-40.
4. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации // Журнал микробиологии. — 2000. — №1. — С. 50-54.
5. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Банин В.В. и др. Жировая дистрофия гепатоцитов и хронический HCV-гепатит // Архив патологии. — 2000. — №6. — С.27-32.
6. Ткаченко Л.И., Санникова И.В. Проблема парентеральных вирусных гепатитов в Ставропольском крае // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — №7. — С. 89-91.
7. Brunt E., Tiniakos D. Pathology of steatohepatitis (review) // Best Pract Res Clin Gastroenterol. — 2002. — Vol.16. — P. 691-707.
8. Brunt E., Ramrakhiani S., Cordes B., et al. Concurrence of histological features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease // Mod Pathol. — 2003. — Vol. 16. P. 49-56.
9. Friedman S. The virtuosity of hepatitis stellate cells // Gastroenterology. — 1999. — Vol.117. — P. 1244-1246.
10. Fromenty B. Microvesicular steatosis and steatohepatitis; Rule of mitochondrial Dysfunction and Lipid Peroxidation // Hepatol. — 1997. — Vol. 26, N 1. — P. 13-23.
11. Ghany M., Kleiner D. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 2003. — Vol.124. — P. 97-104.
12. Pessione F., Degos F., Marcelhn D., et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C // Hepatology — 1998. — Vol. 27. — P. 1717-1722.
13. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. — 1994. — Vol.20 (1Pt 1). — P. 15-20.
14. Mauss T., Berg S., Rockstroh J.K., Sarazini C. Hepatology; a clinical textbook. — Duesseldorf, Germany: Flyuig Publisher, 2009. — 501 p.
15. Mueller S., Millonig G., Seitz H. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. // World J Gastroenterol. — 2009. — Vol.15 (28). — P. 3462-3471.
16. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. // Engl J Med. — 2000. — Vol. 343 (20). — P. 1467-1476.

Информация об авторах: 634063, Томск, ул. Сергея Лазо, дом 27, корп. 1, кв. 61, тел. (3822) 681050, e-mail: igor0812@rambler.ru

Пурлик Игорь Леонидович — доцент, к.м.н.

Перельмутер Владимир Михайлович — профессор, зав. кафедрой, д.м.н.

Белобородова Екатерина Витальевна — профессор, зав. кафедрой, д.м.н.

Белобородова Эльвира Ивановна — профессор, д.м.н.

© БУЯНТ С., БЕЛЯЛОВ Ф.И. — 2010

ВЛИЯНИЕ НИФЕДИПИНА НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С. Буюнт, Ф.И.Белялов

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., профессор В.В. Шпрах, кафедра гериатрии и геронтологии, зав. — к.м.н., доц. В.Г. Пустозеров)

Резюме. Цель работы заключалась в изучении влияния нифедипина на состояние желчного пузыря в остром тесте у пациентов с ишемической болезнью сердца. В исследование было включено 73 пациента с хронической ишемической болезнью сердца. Применяли нифедипин и в динамике оценивали объем желчного пузыря через 5-10 мин в течение полутора часов. В острой пробе с нифедипином выявлены пять типов реакции желчного пузыря, отражающих миорелаксирующее действие нифедипина на стенку желчного пузыря и сфинктеры.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желчный пузырь, нифедипин, болезни желчевыводящих путей.