

Таблица 5

Уровень щелочной фосфатазы в крови экспериментальных животных в динамике, Ед/л, М±m

№	Группа	Сроки, сутки					
		0	3	4	5	6	7
1	Интактная	105±7 n=3	106±8 n=3	106±3 n=3	95±5 n=3	95±3 n=3	104±11 n=2
2	Контроль 1	172±27 n=3	112±11 n=3	133±36 n=3	141±36 n=2	142±50 n=2	101±23 n=2
3	Контроль 2	171±5 n=4	155±7 n=4	154±16 n=4	155±18 n=3	144±13 n=3	134±5 n=2
4	Сандостатин	128±14 n=6	118±7 n=6	113±8 n=5	115±11 n=6	117±15 n=4	131±27 n=3
5	900/750/600	178±8 n=6	130±15 n=5	160±19 n=4	149±25 n=3	159±23 n=4	158±24 n=4
6	750/600/450	155±18 n=6	125±16 n=6	147±27 n=6	136±10 n=4	145±15 n=4	108±21 n=6
7	600/450/300	156±11 n=6	124±7 n=6	126±6 n=6	134±4 n=6	135±5 n=6	105±9 n=6
8	450/300/150	148±17 n=6	134±11 n=6	124±14 n=6	129±7 n=5	86±11 n=5	127±11 n=5
9	900/600/300	158±26 n=6	112±18 n=4	121±7 n=6	87±9 n=4	118±8 n=5	137±9 n=5
10	750/450/150	203±11 n=6	135±2 n=5	106±5 n=5	139±6 n=5	131±8 n=5	128±8 n=5

© ПУРЛИК И.Л., ПЕРЕЛЬМУТЕР В.М., БЕЛОБОРОДОВА Е.В. – 2011
УДК 616.36-002.2-06-006.327-036-076

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИЗБЫТОЧНОГО ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С ПО ПЕРВИЧНОЙ БИОПСИИ

Игорь Леонидович Пурлик, Владимир Михайлович Перельмутер, Екатерина Витальевна 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)

Резюме. Исследовался биопсийный материал от 201 больного хроническим вирусным гепатитом С в форме моноинфекции. Методом логистической регрессии определены морфологические признаки, определяющие будущий тяжелый склероз. Установлено, что септальный фиброз ассоциирован с выраженностью внутриклеточного холестаза, перигепатоцеллюлярного фиброза, мелкокапельной жировой дистрофией, пролиферацией желчных протоков.

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

THE POSSIBILITY OF PREDICTION OF EXCESS FIBROSIS WITH THE HELP OF FIRST BIOPSY IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

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

Summary. We studied biopsy material taken from 201 patients with chronic hepatitis C in the form of monoinfection. The morphological features, determining future severe sclerosis have been defined by the method of logistic regression. It has been established that septal fibrosis is associated with the expressiveness of intracellular cholestasis, perisinusoidal fibrosis, microvesicular steatosis and proliferation of bile ducts.

Key words: chronic viral hepatitis C, alcoholic disease, prediction of fibrosis, morphology.

Эпидемиологическую ситуацию с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в Российской Федерации следует считать неблагоприятной [1,2,4]. Течение заболевания становится все менее предсказуемым, что часто не позволяет прогнозировать течение патологического процесса. Это касается характера и темпов предцирротической, цирротической трансформаций.

В настоящее время уточнено, что основными факторами скорого фиброза является возраст инфицирования, мужской пол, способ инфицирования, вирусная нагрузка, перегрузка железом и генотип вируса [10,13]. Возможности прижизненного морфологического исследования, к сожалению, чаще всего ограничиваются регистрацией степени активности и стадии хронизации, нередко с констатацией уже имеющегося цирроза. Используемая шкала оценки (METAVIR) биопсий печени подразумевает учет только ступенчатых, зональных некрозов, характера фиброза, игнорируя при этом дру-

гие дистрофические, воспалительные и прочие составляющие всего многообразия обнаруживаемых морфологических изменений в биоптате [12].

В этой связи существует настоятельная необходимость в уточнении возможности прогнозирования прогрессирующего фиброза по данным первичной, часто единственной, биопсии с выявлением морфологических параметров, определяющих избыточное коллагенообразование.

Цель работы: установить прогностические морфологические признаки избыточного коллагенообразования при ХВГС при изолированном течении по данным первичной биопсии.

Материалы и методы

Изучался биопсийный материал, полученный от 201 больного ХВГС за период наблюдения на базе отделе-

ния гастроэнтерологии ОГУЗ ТОКБ с 1998 по 2008 год. Все больные имели двукратное подтверждение обнаружения маркеров гепатотропного вируса типа С серологическим методом, ПЦР (в том числе real time PCR). Больные 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 алкогольной зависимостью, опийной наркоманией, описторхозной инвазией. На момент забора материала больные не получали какую-либо терапию, в том числе противовирусную. Группа наблюдения – ХВГС – 201 больной, из которых – 28,3% были женщины и 71,7% мужчины соответственно. Средний возраст вошедших в наблюдение составил $39,1 \pm 14,6$ лет. Стаж заболевания больных с констатацией I стадии хронизации (n=89) составил $8,5 \pm 4,5$ года, при II-III стадиях (n=112) – $9,0 \pm 5,0$ лет ($p=0,46$). Больные групп с разными степенями выраженности фиброза были сопоставимы по полу, возрасту, жизненной фазе цикла вируса. 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) [12]. 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). В таблице 1 представлены значения ожидания шансов (ОШ) развития предцирротической трансформации, доверительный интервал (ДИ), Т-отношение и значение р.

Результаты и обсуждение

При анализе биоптатов групп 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 ходе исследования было выявлено, что при изолированном течении ХВГС в качестве показателей, определяющих выраженность фиброза, фигурируют

такие признаки, как внутриклеточный холестаз, перигепатоцеллюлярный фиброз, мелкокапельная жировая дистрофия и пролиферация желчных протоков (табл. 1). Нами было установлено, что при моно- HCV-инфекции внутриклеточный холестаз в 1,5 раза (ДИ 0,95-2,85) повышал шансы развития септального фиброза. Перигепатоцеллюлярный фиброз в 1,9 раз чаще (ДИ 1,31-2,99) определял септальную трансформацию при изолированном течении ХВГС. Кроме этого, было выявлено, что мелкокапельная жировая дистрофия увеличивала шансы развития фиброза II-III стадии в 3,1 раза (ДИ 2,09-5,82), а пролиферация желчных протоков в 3,2 раза (ДИ 2,21-6,12).

Таблица 1

Морфологические предикторы избыточного фиброза при изолированном течении ХВГС (n=201)

Показатель	Т-отношение	р	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Внутриклеточный холестаз	2,713	<0,001	1,514	0,951	2,851
Перигепатоцеллюлярный фиброз	3,226	<0,001	1,908	1,312	2,991
Мелкокапельная жировая дистрофия	10,281	<0,001	3,126	2,092	5,825
Пролиферация желчных протоков	12,312	<0,001	3,245	2,21	6,121

В настоящее время известно, что лишь гистологическая активность, регистрируемая по встречаемости некрозов, является маркером возможного развития фиброза [10,13]. Результаты настоящего исследования крайне интересны в связи с тем, что выявленные нами морфологические показатели, определяющие предцирротическую трансформацию, не входят ни в одну из шкал гистологической оценки состояния печени печеночной паренхимы, а являются лишь «маркерами» других патологических процессов. Так, по данным немногочисленных исследователей, жировая дистрофия в печени в ряде случаев может определять более высокую некротизацию окислительную активность как при алкогольной болезни, так и при вирусном поражении [3,5,11,14]. О неблагоприятном течении неалкогольного стеатогепатита сообщается все чаще в последнее время [7,9]. Считается, что наличия 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 [15]. 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 [3,5,7,9,11,14]. В тоже время совершенно не оценивается вклад разных типов стеатоза – мелкокапельного, крупнокапельного, в характер морфологических изменений при болезнях печени в целом. Лишь в последние годы появились редкие сообщения о существенном поражении митохондриального аппарата клеток в условиях микровезикулярного стеатоза [13,14].

Оживленная пролиферация желчных протоков при ХВГС, по мнению ряда исследователей, долгое время была взаимосвязана с репликацией вируса в эпителиоцитах дуктул [7,14]. По данным настоящего исследования, обнаружение более чем 2-3 дуктул в сечении портального тракта существенно 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 перисинуоидального фиброза на избыточный фиброгенез. Ведь коллагенизация базальной

мембраны гепатоцита приводит к развитию вторичных гипоксических, дистрофических и дисметаболических изменений клеток с последующей атрофией [9,14]. 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) [7,8,14].

По нашим данным, внутриклеточный холестаз на 90% увеличивает шанс развития септального фиброза. Согласно данным немногочисленных исследователей, аккумуляция желчного пигмента может быть следствием глубокого повреждения внутриклеточных органелл, однако, более точный механизм и его связь с гепатотропным вирусом установить не удалось [7].

Таким образом, было установлено, что уже по пер-

вичной биопсии можно спрогнозировать вероятность наступления избыточного фиброза при ХВГС. По данным проведенного исследования, существуют морфологические параметры, определяющие крайне высокую вероятность наступления предцирротической трансформации при HCV-инфекции. 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. Мелкокапельная жировая дистрофия и пролиферация желчных протоков в наибольшей степени (более чем в 3 раза) повышают шансы септального фиброза и предцирротической трансформации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – № 1. – С.20-25.
2. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV инфекции // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 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. Brunt E., Tiniakos D. Pathology of steatohepatitis (review) // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16. – P.691-707.
7. 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.

8. Friedman S. The virtuosity of hepatitis stellate cells // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P.1244-1246.
9. Fromenty B. Microvesicular steatosis and steatohepatitis. Rule of mitochondrial Dysfunction and Lipid Peroxidation // Hepatol. – 1997. – Vol. 26. №1. – P.13-23.
10. Ghany M., Kleiner D. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – P.97-104.
11. 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.
12. 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.
13. Mauss T., Berg S., Rockstroh J.K., Sarazini C. Hepatology, a clinical textbook. – Duesseldorf, Germany: Flyuing Publisher, 2009. – 501 p.
14. 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.
15. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // Engl J Med. – 2000. – Vol. 343. №20. – P.1467-1476.

Информация об авторах: 634050 г. Томск, Московский тракт, 2 кафедра патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, тел. (3822) 528-339, e-mail: igor0812@rambler.ru, Пурлик Игорь Леонидович – доцент, к.м.н.; Перельмутер Владимир Михайлович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Белобородова Екатерина Витальевна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

© ПРОХОРОВА Ж.В., ФОМИНА Н.А., ДОЛГИХ В.В. – 2011
УДК 616.12-008.331.1:616-053.5

ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Жанна Владимировна Прохорова, Наталья Алексеевна Фомина, Владимир Валентинович Долгих
(Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор – чл.-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова)

Резюме. Предложен способ коррекции артериального давления у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), основанный на комбинированном воздействии на больного биологически обратной связи (БОС) в сочетании со школой здоровья для подростков с ЭАГ. В исследовании принимало участие 62 подростка. Применение данного способа коррекции оказало положительное влияние на состояние пациентов, что отразилось на показателях САД и ДАД, способствовало устойчивому снижению артериального давления и долговременной нормализации эмоционального статуса.

Ключевые слова: подростки, эссенциальная артериальная гипертензия, заболеваемость артериальной гипертензией, факторы риска эссенциальной артериальной гипертензии, мониторинг артериальной гипертензии, раннее выявление артериальной гипертензии.

POSSIBLE WAYS OF CORRECTION OF PSYCHOEMOTIONAL CHANGES IN ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Z. Prokhorova, N. Fomina, V. Dolgikh
(Establishment of RAMS Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk)

Summary. The way of correction of arterial pressure in teenagers with essential arterial hypertension (EAH) is offered,