

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С С ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ И БЕЗ ПЕРСИСТЕНЦИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕЧЕНИ

ГОЛУБЦОВ В.В.* , КРЫЛОВ Ю.В.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**

*Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро***

Резюме. Установлено, что при наличии персистенции герпетической инфекции в печени достоверно чаще и раньше развиваются тяжелые фиброзные изменения, более выражена гиперплазия и пролиферация клеток РЭС, жировая дистрофия гепатоцитов, полиморфизм гепатоцитов и образование телец Каунсильмена. Показано, что у мужчин с хроническим гепатитом С и персистенцией герпетической инфекции в печени достоверно чаще развиваются тяжелые фиброзные изменения, выраженнее гиперплазия и пролиферация клеток РЭС, жировая дистрофия гепатоцитов, полиморфизм клеток и ядер, образование телец Каунсильмена по сравнению с мужчинами с хроническим гепатитом С без персистенции герпетической инфекции.

У женщин с хроническим гепатитом С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени достоверных различий по морфологическим и лабораторным показателям не получено.

Отсутствие достоверных различий по лабораторным показателям и активности воспаления между хроническими гепатитами С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени, а также наличие внутриядерных герпетических включений II типа и более частое развитие тяжелых фиброзных изменений позволяет рассматривать персистенцию герпетической инфекции при хроническом гепатите С как хроническую вялотекущую медленно прогрессирующую инфекцию.

Ключевые слова: персистенция, герпетическая инфекция, хронический гепатит С, клиничко-морфологическая характеристика.

Abstract. Severe fibrous changes are established to appear more often in case of the persistence of herpetic infection in the liver. Hyperplasia and cellular profiliration of the reticulo-endothelial system, fatty dystrophy of hepatocytes, polymorphism of hepatocytes and formation of Councilman's bodies develop. It is revealed that severe fibrous changes, more manifested hyperplasia and cellular profiliration of the reticulo-endothelial system, fatty dystrophy of hepatocytes, polymorphism of hepatocytes and formation of Councilman's bodies develop more frequently in men with chronical hepatitis C and the persistence of herpetic infection in the liver than in men with chronical hepatitis C without the persistence of herpetic infection.

Established differences in morphological and laboratory characteristics are not obtained in women with chronic hepatitis C with the persistence of herpetic infection in the liver and without it.

The persistence of herpetic infection in case of chronic hepatitis C is considered as a chronic slowly progressive infection with flaccid course because of the absence of established differences in morphological and laboratory characteristics and inflammatory activity between chronic hepatitis with the persistence of herpetic infection in the liver and chronic hepatitis without the persistence of herpetic infection in the liver as well as the presence of intranuclear herpetic II type – inclusions and more frequent development of severe fibrous changes.

Key words: persistence, herpetic infection, chronic hepatitis C, clinical morphological description.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии, р. тел.22-41-82. – Голубцов В.В.

В настоящее время является общепризнанной возможность поражения печени вирусами из семейства Herpesviridae. Наибольшее значение они имеют в раннем детском возрасте. У взрослых наиболее часто подобные гепатиты связывают с вирусом простого герпеса 1-го типа, а у беременных и 2-го типа [1].

При ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа, а также у больных, получающих цитостатическую терапию при лечении онкологических заболеваний и при трансплантации органов в печени обнаруживают вирусы цитомегалии, Эпштейна-Барр, а также вирусы герпеса 6-го и 7-го типа. В отдельных наблюдениях выявлены поражения печени при генерализованной форме опоясывающего лишая (вирус герпеса 3-го типа). В части наблюдений описывают и сочетанное поражение вирусами гепатита и герпеса [1].

Имеются данные о том, что вирус простого герпеса (ВПГ) способен персистировать и поражать ткани и органы всех 3-х эмбриональных зачатков [2]. В частности, он способен к репликации в купферовских клетках, а также и в других клетках моноклеарного ряда, а при некоторых условиях и в гепатоцитах [1]. В подавляющем большинстве случаев поражения печени возникают на фоне генерализованной инфекции с преимущественно гематогенной диссеминацией возбудителя [3, 4]. Вместе с тем имеются работы, позволяющие предполагать существование и других недостаточно изученных форм взаимодействия вируса герпеса с клетками печени, в частности, свидетельствующие о возможном участии ВПГ в развитии хронических поражений печени, что было подтверждено функциональными и структурными изменениями печени, обнаруженными при биохимических

и морфологических исследованиях [1, 5]. Роль герпес-вирусов в течение хронических диффузных поражений печени в т.ч. при вирусных гепатитах остается практически не изученной.

Целью исследования являлось изучение значения персистенции ВПГ 1-го типа в течении хронического вирусного гепатита С путем сравнения клинико-морфологических показателей хронических вирусных гепатитов С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени.

Методы

Изучены 37 биоптатов печени больных с установленным диагнозом хронического гепатита С (на основании определения РНК-НСV в полимеразной цепной реакции и анти-НСV в ИФА). Исследуемые биоптаты фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин, готовили гистопрепараты по стандартным методикам [3, 6]. Для гистологического исследования применяли окраску гематоксилином и эозином, а так же пикрофуксином по методу Ван-Гизона.

Вначале нами было произведено исследование этих биоптатов печени на наличие антигенов вируса простого герпеса I типа методом флюоресцирующих антител (из 37 случаев положительными были 12, что составляет 32,4% от всех случаев гепатита С). В соответствии с полученными данными все случаи были разделены на 2 группы: первая - хронические гепатиты С с персистенцией герпетической инфекции в печени (12 случаев), вторая – хронические гепатиты С без персистенции герпетической инфекции в печени (20 случаев).

Степень активности процесса оценивали с использованием полуколичественного анализа определения гистологического индекса активности (ГИСА), предложенного R. Knodell и соавт. [7], который учитывает в баллах следующие морфологические компоненты хронического гепатита: некрозы гепатоцитов, дистрофию гепатоцитов, воспалительный инфильтрат, изменения синусоидов и поражение желчных протоков. Стадию заболевания (степень его хронизации) определяли с помощью полуколичественного анализа гистологического индекса стадии заболевания (ГИСХ), разработанной Серовым В.В и соавт. [8], который учитывает в баллах степень выраженности фиброза.

Биохимическая оценка хронических вирусных гепатитов С осуществлялась путем изучения таких параметров как общий, прямой и непрямой билирубин, АлАТ, АсАТ, определялся коэффициент Де Ритиса как отношение АсАТ/АлАТ и равный в норме 1,33 (при заболеваниях сердца он увеличивается, при болезнях печени уменьшается) [9].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США). Результаты представлены в виде $M \pm s$, где M – среднестатистическое значение, s – среднее квадратическое отклонение. При сравнении средних величин двух групп первоначально определяли характер распределения значений переменных. Так как в исследуемых выборках отсутствовало подчинение закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также имелись случаи малых выборок, применялись методы непараметрической статистики. Степень достоверности различий средних величин изучаемых показателей внутри групп и при сравнении независимых выборок оценивали с

помощью критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни [10]. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента корреляции (ρ) и определением степени его достоверности для сравнения изучаемых показателей между собой с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Во всех случаях отличия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-ой группе по полу и возрасту больные распределились следующим образом: в 3-х случаях были женщины, что составило 25% от всех случаев данной группы, в возрасте от 22 до 37 лет (средний их возраст составил 29 ± 3 года), в 9-ти-мужчины (75%), в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст этой группы составил 27 ± 5 лет). Общий средний возраст 1-й группы составил 28 лет ± 1 год.

Во 2-й группе по полу и возрасту больные распределились следующим образом: в 9-ти случаях были женщины, что составило 36% от всех случаев данной группы, в возрасте от 19 до 45 лет (средний их возраст составил 18 лет ± 2 года), в 16-ти-мужчины (64%), в возрасте от 19 до 48 лет (средний возраст этой группы составил также 18 лет ± 3 года). Общий средний возраст 2-й группы составил 18 ± 0 лет.

По степени активности в целом в 1-й группе высокая степень активности гепатита наблюдалась в 3-х случаях, что составило 25% от всех случаев хронического гепатита С этой группы, умеренная – в 7-ми случаях (58,4%), слабая - в 2-х (16,6%). Суммарно высокая и умеренная степень активности составляли 10 случаев (83,4%). При этом у женщин высокая степень активности гепатита наблюдалась в 1-м случае, что составило 8,4% от всех случаев 1-й группы, умеренная - в 2-х (16,6%), слабая - 0 случаев. Суммарно высокая и умеренная степени активности гепатита у женщин составили 25%. У мужчин высокая степень активности гепатита наблюдалась в 2-х случаях, что составило 16,7% от всех случаев 1-й группы, умеренная - в 5-ти (41,7%), слабая – в 2-х (16,6%). Суммарно высокая и умеренная степени активности гепатита у мужчин составили 58,4%.

По степени активности в целом во 2-й группе больных высокая степень активности гепатита наблюдалась в 5-ти случаях, что составило 20% от всех случаев хронического гепатита С этой группы, умеренная – в 15-ти случаях (60,0%), слабая - в 5-ти (20,0%). Суммарно высокая и умеренная степень активности составляли 20-ть случаев (80,0%). При этом у женщин высокая степень активности гепатита наблюдалась в 2-х случаях, что составило 8% от всех случаев 2-й группы, умеренная - в 6-ти (24%), слабая – в 1-м случае (4%). Суммарно высокая и умеренная степени активности гепатита у женщин составили 32%. У мужчин высокая степень активности гепатита наблюдалась в 3-х случаях, что составило 12% от всех случаев 2-й группы, умеренная - в 9-ти (36%), слабая – в 4-х (16%). Суммарно высокая и умеренная степени активности гепатита у мужчин составили 48%.

В 1-й группе в целом тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 5 случаях, что составило 41,7% от всех случаев хронического гепатита С этой группы, умеренная - в 3-х (25%), слабая - в 4-х (33,3%). Суммарно тяжелая и умеренная степень фиброзных изменений наблюдалась в 8-ми случаях (66,7%). При этом у женщин тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 2-х случаях, что со-

ставило 16,7% от всех случаев 1-й группы, умеренная - в 1-м случае (8,3%), слабая - 0 случаев, суммарно тяжелые и умеренные фиброзные изменения составили 25% от всех случаев 1-й группы. У мужчин тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 3-х случаях, что составило 25% от всех случаев 1-й группы, умеренная - в 2-х случаях (16,7%), слабая - в 4-х (33,3%). Суммарно тяжелые и умеренные фиброзные изменения составили 41,7% от всех случаев 1-й группы.

Во 2-й группе больных тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 2-х случаях, что составило 8,0% от всех случаев хронического гепатита С этой группы, умеренная – в 2-х (8,0%), слабая – в 21-м (84,0%). Суммарно тяжелая и умеренная степень фиброзных изменений наблюдалась в 4-х случаях (16,0%). При этом у женщин тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 1-м случае, что составило 4% от всех случаев 2-й группы, умеренная – 0 случаев, слабая – в 8-ми случаях (32%). Суммарно тяжелые и умеренные фиброзные изменения составили 4% от всех случаев 2-й группы. У мужчин тяжелая степень фиброзных изменений имела место в 1-м случае, что составило 4% от всех случаев 2-й группы, умеренная – в 2-х случаях (8%), слабая – в 13-ти (52%). Суммарно тяжелые и умеренные фиброзные изменения составили 12% от всех случаев 2-й группы.

В таблице 1 приводится сравнительная характеристика морфологических изменений при хроническом гепатите С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени.

Таблица 1

Признак	Гепатит С + герпес (кол-во случаев) / в %	Гепатит С (кол-во случаев) / в %	Достоверность различий между группами (p)
Гиперплазия и пролиферация РЭС+эндотелия:	n=12	n=25	
- слабая	1/8,3	10/40,0	0,685
- умеренная	1/8,3	12/48,0	1,0
- выраженная	10/83,4	3/12,0	0,036
Пролиферация желчных протоков:			
- слабая	10/83,4	12/48,0	0,142
- умеренная	2/16,6	13/52,0	0,271
Гидропическая дистрофия:			
- слабая	4/33,3	10/40,0	0,753
- умеренная	6/50,0	12/48,0	0,310
- выраженная	2/16,6	3/12,0	0,271
Жировая дистрофия:			
- слабая	2/16,6	21/84,0	0,554
- умеренная	1/8,3	2/8,0	0,715
- выраженная	9/75,0	2/8,0	0,044

Признак	Гепатит С + герпес (кол-во случаев) / в %	Гепатит С (кол-во случаев) / в %	Достоверность различий между группами (р)
Балонная дистрофия:			
- слабая	10/83,4	18/72,0	0,173
- умеренная	1/8,3	5/20,0	0,138
- выраженная	1/8,3	2/8,0	0,400
Цепочки лимфоцитов:			
- малое кол-во	6/50,0	15/60,0	0,554
- умеренное кол-во	6/50,0	6/24,0	0,374
- большое кол-во	0/0	4/16,0	0,685
Воспалительная инфильтрация:			
-лимфо-гистиоцитарное	8/66,7	9/36,0	0,463
- только лимфоциты	4/33,3	16/64,0	0,779
Перипортальное воспаление:			
- слабое	2/16,6	15/60,0	0,401
- умеренное	8/66,7	6/24,0	0,085
- выраженное	2/16,6	4/16,0	0,248
Воспаление внутри долек:			
- слабое	10/83,4	23/92,0	0,225
- умеренное	2/16,6	2/8,0	0,063
Воспаление в портальных трактах:			
- слабое	4/33,3	12/48,0	0,093
- умеренное	8/66,7	13/52,0	0,105
Перипортальные некрозы:			
- части трактов	10/83,4	21/84,0	0,361
- всех трактов	2/16,6	4/16,0	0,592
Тельца Каунсильмена (малое количество)	10/83,4	3/12,0	0,011
Полиморфизм ядер и гепатоцитов (ядер слабый, гепатоцитов - умеренный)	12/100	6/24,0	0,011

Важно отметить, что во всех случаях гепатита С с персистенцией герпетической инфекции в печени в ядрах гепатоцитов, эпителия желчных протоков, эндотелии синусоидов, в клетках Купфера отмечались герпетические включения II ти-

па. Это указывает на длительное существование вируса в печени (месяцы или даже годы).

Средние показатели оцениваемых биохимических параметров в целом в 1-й группе составляли: общий билирубин – $94,12 \pm 5,69$ ммоль/л, прямой – $37,03 \pm 3,56$ ммоль/л, непрямой – $56,25 \pm 4,70$ ммоль/л, АлАТ – $131,63 \pm 7,49$ Е/л, АсАТ – $109,23 \pm 5,79$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,93 \pm 0,31$. У женщин средний показатель общего билирубина составил $122,70 \pm 12,83$ ммоль/л, прямого – $56,66 \pm 8,09$ ммоль/л, непрямого – $66,03 \pm 7,84$ ммоль/л, АлАТ – $141 \pm 8,66$ Е/л, АсАТ – $100 \pm 8,0$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,86 \pm 0,32$. У мужчин средний показатель общего билирубина составил $84,65 \pm 4,83$ ммоль/л, прямого – $30,5 \pm 2,62$ ммоль/л, непрямого – $53,11 \pm 8,95$ ммоль/л, АлАТ – $128,51 \pm 8,09$ Е/л, АсАТ – $101,11 \pm 3,39$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,94 \pm 0,31$.

Средние показатели оцениваемых биохимических параметров в целом во 2-й группе составляли: общий билирубин – $68,08 \pm 6,24$ ммоль/л, прямой – $22,62 \pm 3,54$ ммоль/л, непрямой – $45,50 \pm 6,53$ ммоль/л, АлАТ – $149,90 \pm 8,09$ Е/л, АсАТ – $92,80 \pm 5,10$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,65 \pm 0,18$. У женщин средний показатель общего билирубина составил $102,20 \pm 5,45$ ммоль/л, прямого – $40,35 \pm 1,47$ ммоль/л, непрямого – $61,83 \pm 1,35$ ммоль/л, АлАТ – $99,90 \pm 5,12$ Е/л, АсАТ – $77,25 \pm 8,10$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,70 \pm 0,14$. У мужчин средний показатель общего билирубина составил $48,92 \pm 2,91$ ммоль/л, прямого – $12,66 \pm 2,30$ ммоль/л, непрямого – $36,28 \pm 5,88$ ммоль/л, АлАТ – $178,0 \pm 9,88$ Е/л, АсАТ – $101,50 \pm 8,05$ ЕД/л, коэффициент Де Ритиса составил $0,60 \pm 0,15$.

Заключение

1. При персистенции герпетической инфекции в печени достоверно чаще по сравнению с гепатитом С без персистенции герпетической инфекции развиваются тяжелые фиброзные изменения ($p=0,029$), выраженнее гиперплазия и пролиферация клеток РЭС ($p=0,036$), жировая дистрофия гепатоцитов ($p=0,044$), полиморфизм клеток и ядер ($p=0,011$), образование телец Каунсильмена ($p=0,011$).

2. У мужчин с хроническим гепатитом С и персистенцией герпетической инфекции в печени достоверно чаще развиваются тяжелые фиброзные изменения ($p=0,043$), выраженнее гиперплазия и пролиферация клеток РЭС ($p=0,007$), жировая дистрофия гепатоцитов ($p=0,017$), полиморфизм клеток и ядер ($p=0,017$), образование телец Каунсильмена ($p=0,011$) по сравнению с мужчинами с хроническим гепатитом С без персистенции герпетической инфекции.

У женщин с хроническим гепатитом С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени достоверных различий по морфологическим и лабораторным показателям не получено.

3. Отсутствие достоверных различий по лабораторным показателям и активности воспаления между хроническими гепатитами С с персистенцией и без персистенции герпетической инфекции в печени, а также наличие внутриядерных герпетических включений II типа и более частое развитие тяжелых фиброзных изменений позволяет рассматривать персистенцию герпетической инфекции при хроническом гепатите С как хроническую вялотекущую медленно прогрессирующую инфекцию.

4. Так как при хроническом гепатите С с персистенцией герпетической инфекции в печени отсутствуют корреляционные связи между полиморфизмом клеток и ядер с воспалением и дистрофией гепатоцитов с одной стороны, а также между образованием телец Каунсильмена и воспалением с другой стороны как это наблюдается при хроническом гепатите С без персистенции герпетической инфекции в печени, то достоверно более выраженный полиморфизм клеток и ядер, образование телец Каунсильмена следует рассматривать как результат персистенции герпетической инфекции.

5. Наличие обратной корреляционной связи между возрастом и фиброзом при гепатите С с персистенцией герпетической инфекции в печени указывает на более раннее развитие фиброзных изменений в печени по сравнению с гепатитом С без персистенции герпетической инфекции при котором наблюдается прямая корреляционная связь.

Литература

1. Комарова, Д. В. Морфологическая диагностика инфекционных заболеваний печени: практическое руководство / Д. В. Комарова, В. А. Цинзерлинг. – СПб: Сотис, 1999. – С. 115.

2. Недзьведь, М. К. Морфологическая характеристика герпетической инфекции у человека / М. К. Недзьведь, С. А. Гузов // Актуальные проблемы биологии и медицины: сборник научных трудов сотрудников МГМИ. – Минск, 1996. – С. 107.

3. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепция / А. Г. Коломиец [и др.]; под общ. ред. В. И. Вотякова, А. Г. Коломийца. – Минск: Наука и техника, 1992. – 351 с.

4. Индикова, М. Г. Патологическая анатомия инфекций, вызванной вирусом простого герпеса у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Г. Индикова. – Л., 1986. – 26 с.

5. Моделирование и характеристика поражений печени при герпетической инфекции / А. Б. Терешко [и др.] // Медицинские новости – 1999. – № 4. – С. 120-124.

6. Цинзерлинг, А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А. В. Цинзерлинг. – СПб: Сотис, 1993. – С. 78-84.

7. Formulation and application of numerical scoring system for assessing, histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell [et al.] // Hepatology. – 1983. – Vol. 1. – P. 431-435.

8. 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 // Арх. Патологии. – 1996. – № 4. – С. 61-67.

9. Чиркин, А. А. Диагностический справочник терапевта / А. А. Чиркин, А. Н. Огороков, И. И. Гончарик. – Мн., 1992. – С. 466.

10. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Ленинград: Медицина, 1973. – 141 с.