

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Васильева В.В.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: d_dontcov@mail.ru

Применение комбинированной противовирусной терапии позволяет добиться стойкого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С. В работе выполнена пункционная биопсия печени и морфогистологическое исследование пунктата у 41 больного хроническим гепатитом С. После проведения биопсии печени определялась величина рН пунктата печени. В ходе проведенного исследования было выявлено: у больных хроническим гепатитом С величина рН ткани печени коррелирует с индексом гистологической активности по Knodell. В работе предложен новый способ оценки степени активности хронического гепатита у больных хроническим гепатитом С на основе рН-метрии пунктатов печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, биопсия печени, кислотность, степень активности.

ASSESSMENT OF THE DEGREE OF ACTIVITY OF CHRONIC HEPATITIS C

Dontsov D.V., Ambalov Yu.M., Vasileva I.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: d_dontcov@mail.ru

The patients with chronic hepatitis C, who received combination antiviral therapy, were able to achieve firmness virusological results. We performed a biopsy of liver, and made a morphological and histological study, of the punctate from 41 patients with chronic hepatitis C. After a liver biopsy was determined the pH of the liver of the punctate. During the the research were identified the following: patients with chronic hepatitis C, pH value of of the liver tissue correlated with the histological activity index of Knodell. We ultimately offer a new way to assess the degree of activity of chronic hepatitis of patients with chronic hepatitis C based on pH-metry punctate of the liver.

Key words: chronic hepatitis C, biopsy of liver, acidity, degree of activity.

В настоящее время основной причиной развития хронических заболеваний печени является инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV) [3; 9]. Несмотря на значительные успехи в изучении хронического гепатита С (ХГС), характеризующегося повсеместным распространением и неблагоприятными исходами в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, многие стороны его патогенеза остаются пока не расшифрованными [6]. Между тем недостаточно глубокое понимание механизмов развития этого заболевания отрицательно сказывается на эффективности его лечения.

Для констатации стадии воспалительного процесса, прогноза его неблагоприятных исходов и оценки эффективности проводимой пациентам противовирусной терапии у больных ХГС необходимо определение степени активности хронического гепатита [1; 2]. Для оценки этого процесса используется т. н. индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell (1981), представляющий собой сумму отдельных компонентов, первый из которых: выраженность перипортального и/или мостовидного некроза печеночных долек, изменяется в пределах 0–10 баллов. Следующие два компонента: некроз долей печени и портальное воспаление, изменяются от 0 до 4 баллов. Четвертый компонент указывает на степень рубцевания печени и изменяется от 0 (рубцы отсутствуют), до 4 баллов (обширное рубцевание или цирроз). Степень активности хронического гепатита отражают первые три компонента, четвертый – стадию процесса. ИГА, равный 0 баллов,

свидетельствует об отсутствии воспаления; 1–3 балла соответствуют хроническому гепатиту с минимальной активностью патологического процесса; 4–8 – слабовыраженному; 9–12 – умеренному и 13–18 – значительно выраженному хроническому гепатиту [4].

Наиболее распространенным методом оценки активности хронического гепатита в настоящий момент является прижизненная биопсия печени больного с последующим морфогистологическим исследованием гепатопунктатов и определением в них ИГА по Knodell [5]. Данный способ отличается высокой степенью точности и информативности, однако существенным недостатком этого метода является то, что для его осуществления требуются достаточно трудоемкие гистологические исследования пунктатов печени, выполненные высококвалифицированными врачами-морфологами, длительные сроки диагностического исследования и невозможность немедленного получения результата [10].

Известно, что в патогенезе многих инфекционных болезней важную роль играют сдвиги рН жидких сред и тканей, особенно там, где реплицируется возбудитель и где формируются выраженные гистоморфологические изменения. Таковой при ХГС, бесспорно, является печень. К сожалению, этот патогенетический аспект у больных ХГС не изучен, что связано, вероятнее всего, с отсутствием доступного метода определения рН тканей этого органа.

Цель исследования: изучить у больных хроническим гепатитом С уровень кислотности ткани печени и на основе полученных данных разработать новый способ оценки степени активности хронического гепатита, отличающийся меньшей трудоемкостью.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находился 41 больной ХГС, проходивший лечение в инфекционном отделении № 4 МЛПУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону. Число мужчин было несколько большим, чем женщин (25 человек). Первичный набор больных осуществляли сплошным методом. Критериями включения были: 1) верифицированный диагноз ХГС (обнаружение в крови специфических антител к структурным и неструктурным белкам HCV класса Ig G и РНК HCV); 2) возраст от 20 до 44 лет; 3) информированное согласие пациента на обследование и лечение. Критериями исключения являлись: 1) декомпенсированный цирроз печени (13 чел.); 2) гепатоцеллюлярная карцинома (1 чел.); 3) коинфекция ВИЧ и (или) вирусом гепатита В (4 чел.); 4) аутоиммунные заболевания (2 чел.); 5) тяжелые заболевания сердечно-сосудистой и легочной систем (2 чел.); 6) наличие заболеваний щитовидной железы (13 чел.); 7) психические заболевания или психопатологические эпизоды в прошлом, в частности: эпилептические припадки, тяжелая депрессия, суицидальные мысли или попытки (2 чел.); 8) нарушение функции почек при клиренсе креатина менее 50 мл/мин (1 чел.); 9) выраженные изменения общего анализа крови (Hb < 12 г/дл; эритроциты < $3 \times 10^{12}/л$, нейтрофилы < $1,5 \times 10^9/л$; тромбоциты < $80,0 \times 10^9/л$) (4 чел.); 10) беременность или грудное вскармливание (1 чел.); 11) лечение в прошлом препаратами α -интерферона и рибавирина (2 чел.). Число больных ХГС, не включенных по указанным причинам в исследование, составило 35 человек.

Клинико-лабораторное обследование больных ХГС базировалось на использовании клинического, биохимического (определение активности сывороточной АлАТ), серологического (индикация в сыворотке крови методом ИФА антител к структурным и неструктурным белкам HCV классов IgM и IgG) и молекулярно-биологического (качественного и количественного определения в крови РНК HCV и его генотипов с использованием ПЦР) методов.

Преобладающим генотипом HCV у обследованных больных ХГС оказался 1b, который был зарегистрирован у 23 больных, реже выявлялись 3a и 2a (38,2%). Уровень вирусной нагрузки был определен у 40 больных ХГС. У 13 из них количество HCV составило в крови менее 300000 МЕ/мл, у 20 – от 300000 МЕ/мл до 600000 МЕ/мл и у 7 – свыше 600000 МЕ/мл.

Определение кислотности ткани печени у больных ХГС осуществлялось следующим образом. Больному хроническим гепатитом С под местной анестезией по средне-подмышечной линии справа в области 9-го или 10-го межреберьев стандартным способом выполняли пункционную биопсию печени. От полученного пунктата, диаметром 1,2–1,4 мм, отделяли фрагмент длиной 5–7 мм, который затем промывали в течение 2–3 секунд дистиллированной водой и укладывали на чистое покровное стекло. Далее отмытый от крови фрагмент пунктата «нанизывали» по всей длине на остриё игольчатой (диаметром 0,5–0,7 мм) измерительной поверхности комбинированного электрода электрометрического рН-метра «рН-150МИ», оснащенного стеклянным и внутренним хлорсеребряным электродами с наличием игольчатой и плоской (1,0 см x 1,0 см) измерительными поверхностями. Далее измеряли кислотность ткани печени по методу С.В. Федоровича [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Всем пациентам была проведена пункционная биопсия печени с последующим морфогистологическим её исследованием. Степень активности воспалительного процесса в печени определялась по методу Knodell с вычислением ИГА. ИГА, равный 1–3 баллам, т.е. минимальный гепатит, был отмечен у 11 человек, от 4 до 8 баллов (слабовыраженный гепатит) – у 23 и от 9 до 12 (умеренный гепатит) – у 7. Также после проведения пункционной биопсии печени проводилась рН-метрия её пунктатов. При анализе полученных результатов была зарегистрирована четкая взаимосвязь показателей рН печени и ИГА (табл. 1). Это дало основание прийти к заключению, что при ХГС уровень рН гепатопунктатов адекватно отражает степень активности воспалительного процесса в печени.

Таблица 1 – Взаимосвязь показателей рН пунктатов печени и индекса гистологической активности (ИГА) у больных хроническим гепатитом С

рН пунктатов печени (ед.)	Число больных		
	Величина ИГА (баллы) и уровень активности хронического гепатита		
	1–3 минимальный (n=11)	4–8 слабовыраженный (n=23)	9–12 умеренный (n=7)
< 6,76	0/11 (0%)	0/23 (0%)	7/7 (100%)
6,76-7,25	1/11 (9,1%)	22/23 (95,6%)	0/7 (0%)
> 7,25	10/11 (90,9%)	1/23 (4,3%)	0/7 (0%)

Полученные результаты позволили нам разработать новый способ оценки степени активности хронического гепатита у больных хроническим гепатитом С (Способ быстрой оценки степени активности хронического гепатита у больных хроническим гепатитом С. Заявка на изобретение № 2011141479, приоритет от 12.10.11.). Было установлено, что при выявлении у пациентов уровня рН менее 6,76 ед. констатируется умеренная степень активности хронического гепатита, что соответствует ИГА 9–12 баллов; при колебаниях

pH от 6,76 до 7,25 ед. с вероятностью 95,6% – слабовыраженная активность хронического гепатита с ИГА от 4 до 8 баллов; при величине pH более 7,25 ед. с вероятностью 90,9% – хронический гепатит с минимальной активностью патологического процесса, ИГА – от 1 до 3 баллов.

Данный способ, во-первых, технически прост, во-вторых, для его выполнения не требуется участие специалиста-морфолога и, в-третьих, позволяет практически сразу оценить степень активности воспалительного процесса в печени у больных ХГС.

Практическая реализуемость разработанного способа иллюстрируется следующим клиническим примером.

Больной К., 38 лет (и.б. 696-10), обратился в Гепатологический центр г. Ростова-на-Дону 10.04.2010 г. для решения вопроса о диагнозе и лечения. При дополнительном обследовании пациента в крови были обнаружены антитела к структурным и неструктурным белкам, а также РНК HCV. Вирусная нагрузка составила 2×10^3 МЕ/мл, генотип HCV – 1b, активность сывороточной АлАТ – повышена по сравнению с верхней границей нормы в три раза. Была проведена пункционная биопсия печени и определена величина pH пунктата, которая оказалась равной 6,51 ед. Это позволило предполагать у больного наличие хронического гепатита С с достаточно выраженной активностью воспалительного процесса в печени, соответствующей умеренному гепатиту с ИГА > 8 баллов. Спустя 9 дней были получены и результаты гистоморфологического исследования, согласно которым ИГА печени у больного К. составил 12 баллов. Полученный результат полностью соответствовал данным pH-метрии печени.

Обсуждение

Как известно, кислая среда значительно тормозит функциональную активность лимфоцитов, участвующих, в обеспечении иммунной защиты макроорганизма, в том числе и при HCV-инфекции [10]. Поэтому вполне логичным представляется наличие взаимосвязи между уровнем кислотности ткани печени и степенью активности хронического гепатита. Данные, полученные нами при клинико-лабораторном обследовании 41 больного ХГС, позволили сделать следующие выводы.

1. Уровень кислотности пунктатов печени, полученных при её пункционной биопсии, можно определить методом электрометрической pH-метрии с использованием игольчатой измерительной поверхности комбинированного электрода.
2. Между показателями pH пунктатов печени и индексом гистологической активности у больных хроническим гепатитом С выявлена четкая взаимосвязь.
3. Разработанный новый способ оценки степени активности хронического гепатита у больных хроническим гепатитом С, основанный на определении уровня pH гепатопунктатов, характеризуется технической простотой и позволяет быстро получить искомый результат.

Список литературы

1. Ассела Т., Бойер Н., Гимонт М.К. и др. При хроническом вирусном гепатите С фиброз печени ассоциирован с выраженностью некроза и воспаления, но не со стеатозом // Гепатология. – 2004. – № 6. – С. 50–55.
2. Блохина Н.П. Современные представления о комбинированной терапии интроном А и ребетолом больных хроническим гепатитом С // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы : инф. бюллетень. – 2000. – № 2 (9). – С. 6–9.
3. Мамаев С.Н., Рамазанов Ш.Р., Буеверов А.О. и др. Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 2. – С. 28–31.
4. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов – М. : Мед. лит., 2002. – Т. 1 : Диагностика болезней органов пищеварения. – С. 319.

5. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клини. мед. – 2007. – Т. 85. – № 9. – С. 72–77.
6. Рейзис А.Р. Эпидемиологическая и клиническая характеристика HCV–инфекции у детей и подростков // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2. – № 1. – С. 63–67.
7. Федорович С.В. К методике определения рН поверхности кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 1976. – № 3. – С. 74–76.
8. Чернух А.М. Микроциркуляция. – М. : Медицина, 1984. – 432 с.
9. Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И. и др. Хронические гепатиты в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.
10. Piccinino F., Sagnelli E., Pasquale G., Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68276 biopsies. J Hepatol 1986; 2: 165–173.

Рецензенты:

Ермолова Н.В., д.м.н., старший научный сотрудник ФГУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону.

Яговкин Э.А., д.м.н., старший научный сотрудник ФГУ «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора», г. Ростов-на-Дону.

Работа получена 14.11.2011