

УДК 616.36-002.1/4

ХРОНИЧЕСКИЙ МИКСТ-ГЕПАТИТ С+В: КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

**Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л., Постникова О.А.,
Нохрина Ж.В., Виноградова Е.В.**

*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Выделены три варианта клинического течения хронического микст-гепатита С+В: типичный, холестатический и микст-гепатит с внепеченочными проявлениями. При типичном варианте доминируют симптомы преимущественного поражения печени – гепатомегалия, болевой и цитолитический синдромы при отсутствии выраженного холестаза и признаков внепеченочного поражения. Холестатический вариант характеризуется выраженным внутрипеченочным холестазом в сочетании с гипербилирубинемией и симптомами поражения печени – гепатомегалией и цитолитическим синдромом. При внепеченочном варианте микст-гепатита С+В доминируют симптомы внепеченочного поражения.

Ключевые слова: микст-гепатит С+В, клинические варианты, биопсия печени, патоморфология

CHRONIC MIXED-HEPATITIS C+B: CLINICAL FORMS

**Aidagulova S.V., Nepomnyashchikh D.L., Postnikova O.A.,
Nohrina Z.V., Vinogradova E.V.**

*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

Three variants of clinical course of chronic mixed-hepatitis C+B have been discerned: typical, cholestatic and mixed hepatitis with extrahepatic manifestations. The typical course is most regularly associated with symptoms of predominant liver damage – hepatomegaly, pain and cytolytic syndrome in the absence of severe cholestasis and extrahepatic damage. Cholestatic form is characterized by pronounced intrahepatic cholestasis and hyperbilirubinemia associated with signs of liver damage (hepatomegaly and cytolytic syndrome). Indicators of extrahepatic damage predominated in the cases of extrahepatic variant of chronic mixed-hepatitis C+B.

Keywords: mixed hepatitis C+B, clinical forms, liver biopsy, pathomorphology

Хронический микст-гепатит С+В представляет собой серьезную проблему в связи с разнообразной, но более тяжелой по сравнению с моногепатитами С и В, клинической картиной и неоднозначностью в подходах к терапии [1–4, 7, 8, 10]. Так, относительно хронического гепатита С, при хронической микст-инфекции HCV+HBV, реже наблюдается минимальная степень активности (18% против 33%) и чаще – умеренная (44% против 27%), что в целом характеризует течение хронического микст-гепатита С+В как более тяжелое. Распределение пациентов с гепатитом С+В по стадии заболеваний, или по выраженности фиброза, имеет тот же профиль, что и при гепатите С, с явным преобладанием случаев со слабовыраженным портальным фиброзом (70%), тем не менее, при микст-гепатите чаще отмечается конечная стадия заболевания – цирроз печени [6, 9].

Цель исследования – на основе анализа клинических синдромов, биохимических тестов и результатов патоморфологического исследования биопсии печени пациентов с хроническим микст-гепатитом С+В выделить различные патоморфогенетические варианты инфекционно-вирусного процесса.

Материал и методы исследования

Исследовано 112 пациентов в возрасте от 16 до 69 лет с маркерами хронических гепатитов С и В,

преобладали мужчины (74 пациента). Изучали эпидемиологический анамнез, клиническую картину, результаты клинико-биохимического, серологического, молекулярно-биологического и патоморфологического исследований. Анализировали анамнез, пути возможного заражения вирусами гепатита С и В: парентеральное употребление наркотических веществ, гемотрансфузии, хирургические вмешательства. Выявляли токсические факторы: алкоголь, лекарственную гиперпрогмазию, профессиональные вредности, учитывали наличие патологии желудочно-кишечного тракта и паразитарной инвазии.

Диагноз хронического микст-гепатита С+В верифицирован на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинико-инструментальных данных, результатов биохимического, иммуносерологического анализа, ПЦР-диагностики и изучения биопсии печени, что позволило идентифицировать маркеры HCV- и HBV-инфекции, установить степень активности и стадию заболевания. Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ эпидемиологического анамнеза выявил факторы риска заражения вирусами гепатитов С и В: переливание крови и ее компонентов, донорство, парентеральное введение лекарственных препаратов, наркоманию с парентеральным введением наркотических веществ, инвазивные методы исследования и лечения, профессиональный

контакт с кровью. Перенесенный острый вирусный гепатит в анамнезе имел место у 34% пациентов. Среди факторов дополнительного гепатотоксического воздействия – лекарственная гиперпрогмазия (33%), злоупотребление алкоголем (18%), сочетанное употребление этанола и наркотических веществ (4%). У 41% пациентов имелась патология желудочно-кишечного тракта, у 24% – патология других органов и систем.

В соответствии с особенностями клинического течения заболевания и результатами комплексного клинико-патоморфологического исследования пациентов выделено три варианта хронического микст-гепатита С+В: типичный (с преобладанием типичных симптомов поражения печени) – 61% случаев, холестатический – 25% и вариант с выраженными внепеченочными проявлениями – 14% пациентов.

Спектр серологических маркеров вирусных гепатитов В и С при всех клинических вариантах не имел существенных различий, во всех наблюдениях регистрировались суммарные HCVAb, в большинстве случаев – антитела к NS-антигенам HCV и набор антигенов и антител HBV, при этом отличительной особенностью серологического спектра холестатического варианта было более редкое выявление HBsAg и более частое обнаружение HBeAg. По данным ПЦР-диагностики, в целом среди всех пациентов доминировала репликация HCV

(68% случаев) по сравнению с репликацией HBV – 52% случаев.

При типичном варианте в образцах крови с помощью ПЦР в 77% случаев обнаружена РНК HCV и в 57% – ДНК HBV, одновременная репликация HCV и HBV – в 30% случаев. Важно отметить, что при холестатическом варианте хронического микст-гепатита С+В достоверно ($p < 0,05$) реже по сравнению с другими вариантами выявлялись РНК HCV и ДНК HBV, кроме того, отсутствовала одновременная репликация вирусов гепатита С и В. Это можно связать с выраженными и диффузными дегенеративными изменениями гепатоцитов, «не способными» обеспечить чувствительный для ПЦР уровень репликации вирусов. При третьем варианте репликация вируса гепатита С, по данным ПЦР, выявлена в 71% наблюдений, вируса гепатита В – в 57%, сочетание РНК HCV и ДНК HBV – в 50% наблюдений.

В клинической характеристике для пациентов с типичным вариантом хронического гепатита С+В наиболее частые проявления заболевания – гепатомегалия, астеновегетативный и болевой абдоминальный синдромы (табл. 1), более редкие – диспепсия (1/3 пациентов), субиктеричность склер, спленомегалия и печеночная энцефалопатия – менее трети пациентов; в единичных случаях наблюдали геморрагический синдром. Выраженные симптомы холестаза и внепеченочных поражений отсутствовали.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных клинических синдромов при хроническом микст-гепатите С+В (%)

Клинические синдромы	Типичный вариант	Холестатический вариант	Внепеченочный вариант	Всего
Астеновегетативный	53	50	100	59
Болевой абдоминальный	53	42	71	53
Диспептический	33	42	43	37
Гепатомегалия	57	92	71	67
Спленомегалия	17	67	71	37
Иктеричность склер	23	92	57	45
Геморрагический	3	8	29	8
Холестаз	–	100	71	35
Печеночная энцефалопатия	17	50	29	27
Внепеченочные проявления	–	–	100	14

Степень выраженности цитолиза в большинстве случаев соответствовала минимальной и слабовыраженной степени активности (67% пациентов), других значимых изменений биохимических показателей не выявлено (табл. 2). Изменения основных показателей пери-

ферической крови и системы гемостаза (незначительное удлинение протромбинового времени) определялись в единичных случаях.

Особенностью клинической картины холестатического варианта было сочетание синдрома холестаза с гепатомегалией и

желтухой (92% наблюдений), более частые, в сравнении с типичным вариантом, спленомегалия, симптомы печеночной энцефалопатии и астеновегетативные проявления.

Кроме того, цитолитический синдром был более выраженным и в большинстве случаев сочетался с повышением уровня маркеров холестаза.

Таблица 2

Сравнительная характеристика биохимических показателей крови при хроническом микст-гепатите С+В

Показатели	Типичный вариант	Холестатический вариант	Внепеченочный вариант	Всего
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	102,9 ± 5,5	129,0 ± 9,9	163,8 ± 10,3*	137,5 ± 8,9
Аспарагинаминотрансфераза (АСТ)	75,7 ± 6,5	104,8 ± 7,9	101,8 ± 8,4	105,7 ± 7,5
Билирубин				
– общий	24,0 ± 3,9	33,8 ± 4,7*	14,2 ± 2,3	24,3 ± 2,5
– прямой	4,7 ± 1,4	8,6 ± 2,7	3,0 ± 0,8	5,1 ± 1,4
– непрямой	23,6 ± 4,2	32,3 ± 5,2**	11,2 ± 1,7	20,4 ± 2,1
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	151,8 ± 6,6	194,4 ± 15,3*	158,8 ± 11,3	180,8 ± 8,2
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	28,3 ± 3,4	100,4 ± 7,1*	76,8 ± 5,5	62,1 ± 6,0

Примечания. * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,01$ по сравнению с другими клиническими вариантами микст-гепатита.

Для внепеченочного варианта наиболее характерны сочетания астеновегетативного синдрома и симптомов внепеченочного поражения (100%), а также гепато-, спленомегалия и холестаза – по 71% пациентов. Кроме того, у 50% пациентов отмечены отклонения в системе гемостаза – удлинение протромбинового времени и снижение протромбинового индекса. Изменения показателей периферической крови (анемия и тромбоцитопения) носили более выраженный характер в сравнении другими вариантами.

При патоморфологическом исследовании биоптатов печени пациентов с различными вариантами клинического течения хронического микст-гепатита С+В выявлен достаточно выраженный полиморфизм. Липидная инфильтрация была ведущей формой дистрофии гепатоцитов, особенно при типичном варианте и наличии внепеченочных симптомов (85 и 81% случаев соответственно). Диффузный интрацеллюлярный холестаз и ацидофильная дегенерация достигали наибольшей выраженности при холестатическом варианте. Клеточно-инволютивная дистрофия гепатоцитов, особенно диффузная, доминировала при манифестации внепеченочных симптомов. Перстневидная трансформация ядер гепатоцитов (структурный маркер НВсAg) отмечена в 87% биоптатов при наличии внепеченочных симптомов, в 71% – при типичном варианте и в 57% – при холестатическом варианте. Альтеративная компонента (наличие очагов некробиоза, телец Каунсильмена

и постнекротических гранулем) играла более заметную роль при холестатическом варианте хронического микст-гепатита С+В.

Клеточная инфильтрация портальной стромы имела, как правило, мононуклеарный характер с распространением в паренхиме; особенно активный лимфоидиapedез отмечен при холестатическом варианте. Фиброзные изменения печени в наибольшей степени выражены при холестатическом и внепеченочном вариантах. Эпителий желчных протоков подвергался альтерации и компенсаторной пролиферации при типичном и холестатическом вариантах (81 и 78% соответственно).

Таким образом, внутрпеченочный холестаз обуславливал более тяжелое поражение печени при хроническом микст-гепатите С+В. Клинически это проявлялось выраженными симптомами поражения печени и тенденцией к прогрессированию заболевания по сравнению с типичным вариантом.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов печени при трех клинических вариантах хронического микст-гепатита выявлены стереотипные изменения ультраструктуры гепатоцитов, отражающие комплекс альтеративных и компенсаторных перестроек. Во всех случаях в перипортальных гепатоцитах обнаружены специфичные для гепатита В перстневидные ядра с лизированной нуклеолеммой.

Варьирование электронной плотности цитоплазматического матрикса, содержания гликогена, различная степень альте-

рации и редукции мембранных органелл, а также полиморфизм липидных капель и резидуальных телец обуславливали значительную гетерогенность гепатоцитов. В большинстве случаев редуцированы и повреждены митохондрии – с резко уменьшенным количеством крист и просветленным матриксом. В части гепатоцитов на фоне опустошенности цитоплазмы перинуклеарная зона сохраняла биосинтетический комплекс – регенераторный потенциал в виде элементов гранулярной цитоплазматической сети и митохондрий. Для токсических воздействий характерна гиперплазия элементов гладкой цитоплазматической сети и крупновезикулярная липидная инфильтрация. В целом, деструкция цитоплазматических органелл гепатоцитов соответствовала степени активности инфекционного процесса, достигая наибольшей выраженности при высоких показателях цитолиза, чаще ассоциируясь с синдромом холестаза.

При значительном количестве резидуальных телец или перстневидной трансформации ядра цитоплазма гепатоцитов имела структурированный вид. Напротив, «опустошенные» гепатоциты содержали малоизмененные ядра и хорошо выраженные перинуклеарные фокусы регенерации при отсутствии или малочисленности дегенерирующих образований. Таким образом, комбинация РНК- и ДНК-вирусов гепатита С и В вызывала фенотипическую гетерогенность популяции гепатоцитов. РНК-вирус гепатита С обуславливал деградацию цитоплазматического компартмента клетки, ДНК-вирус гепатита В, в первую очередь, вызывал модификацию ядра.

Типичный вариант характеризовался значительной гетерогенностью популяции паренхиматозных клеток, обусловленной полиморфизмом внутриклеточной организации. Холестатический вариант определяли множественные компоненты желчи и вторичные фагосомы с накоплением осмиофильных гранул липофусцина и резидуальных телец, расположенные не только вблизи билиарных полюсов, но и диффузно в цитоплазме клеток, а также в просветах синусоидов. Клинический вариант с внепеченочными проявлениями отличала наибольшая выраженность клеточно-инволютивной дистрофии гепатоцитов [5], что ограничивало репликацию вирусов в паренхиматозных клетках печени с вероятным инфицированием и репликацией в других органах, в частности в почках (что установлено с помощью ПЦР-диагностики в 8 био-

птатах почки), обуславливая манифестацию внепеченочных синдромов.

Холестатический вариант микст-гепатита отличался выраженным внутрипеченочным холестазом, сочетающимся с гепатомегалией и желтухой (по 92%), гипербилирубинемией (75%), спленомегалией (67%) и более выраженным цитолитическим синдромом по сравнению с типичным вариантом. Сочетание гипербилирубинемии с повышением показателей холестаза и цитолиза установлено в 58% случаев. При хроническом микст-гепатите С+В с внепеченочными проявлениями присутствовали те же клинические синдромы, что и для типичного и холестатического вариантов, при ведущей роли синдромов внепеченочной патологии.

Структурные изменения печени при типичном варианте хронической микст-инфекции HCV+HBV отличались дистрофией гепатоцитов с минимальной альтеративной компонентой и наименьшей степенью клеточной инфильтрации и фиброза. Патогномоничными признаками холестатического варианта были интрагепатоцеллюлярный холестаз, обуславливающий гибель гепатоцитов, и значительная клеточная инфильтрация. При внепеченочном варианте доминировала клеточно-инволютивная дистрофия.

Заключение

Выделены три варианта клинического течения хронического микст-гепатита С+В: типичный, холестатический и микст-гепатит с ведущей ролью внепеченочных проявлений. При типичном варианте доминируют симптомы преимущественного поражения печени – гепатомегалия, болевой и цитолитический синдромы при отсутствии выраженного холестаза и признаков внепеченочного поражения. Холестатический вариант характеризуется выраженным внутрипеченочным холестазом при наличии симптомов поражения печени – гепатомегалия, цитолитический синдром, гипербилирубинемия. При внепеченочном варианте доминируют симптомы внепеченочного поражения.

Холестатический вариант микст-гепатита С+В характеризуется наиболее значительной альтеративной компонентой (наличие очагов некробиоза и некроза, апоптотических телец Каунсилмена, постнекротических гранулем) и фиброзных изменений печени, что позволяет рассматривать этот вариант как наиболее неблагоприятный в плане развития цирроза печени.

Выделение трех вариантов клинического течения хронического микст-гепатита С+В с комплексной оценкой каждого из вариантов, дополненное описанием морфологической картины, имеет большое практическое значение для выбора тактики терапии.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 6. – С. 31–37.
2. Бацких С.Н. Латентная HBV-инфекция: Безобидный лабораторный феномен или серьезная клиническая проблема? // Гепатол. форум. – 2010. – № 3. – С. 2–8.
3. Естественное течение сочетанных вирусных гепатитов В и С / В.В. Горбаков, А.И. Хазанов, Н.П. Блохина и др. // Клин. микробиол. – 2001. – Т. 3. – № 3. – С. 209–214.
4. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатита В и С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 2. – С. 25–38.
5. Непомнящих Д.Л. Ультраструктурный анализ биоптатов печени при хронических гепатитах и гепатопатиях // Бюл. exper. биол. – 1994. – Т. 118, № 9. – С. 306–310.
6. Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И. Биопсия печени: Патоморфогенез хронического гепатита и цирроза. – М.: Изд-во РАМН, 2006. – 368 с.

7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.

8. Lock A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009 // Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – P. 661–669.

9. Matsuoka S., Nirei K., Tamura A. et al. Influence of occult hepatitis B virus coinfection on the incidence of fibrosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C // Intervirology. – 2008. – Vol. 51. – P. 352–361.

10. Seed C.R., Kiely P., Keller A.J. Residual risk of transfusion transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and human T lymphotropic virus // Intern. Med. J. – 2005. – Vol. 35. – P. 592–598.

Рецензенты:

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии и зам. директора по научной работе Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской технологии и зам. директора по научной работе НИИ биохимии СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 21.09.2011.