

*Экспериментальные и клинические исследования***Поражение печени при хроническом вирусном гепатите С на фоне опиоидной наркомании: морфологические аспекты**

Белобородова Е.В.¹, Подгорнова Д.В.¹, Пурлик И.Л.¹, Белобородова Э.И.¹, Петрова Л.А.², Волчановская М.М.¹, Шкорлупа С.Г.¹, Гончарова И.А.³, Акбашева О.Е.¹

Liver injury under chronic viral hepatitis C against the background of opiomania: morphological characters

Beloborodova Ye.V., Podgornova D.V., Purlik I.L., Beloborodova E.I., Petrova L.A., Volchanovskaya M.M., Shkorlupa S.G., Goncharova I.A., Akbasheva O.Ye.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² МКЛПМУ «Городская больница № 3», г. Томск

³ НИИ медицинской генетики СО РАМН, г. Томск

© Белобородова Е.В., Подгорнова Д.В., Пурлик И.Л. и др.

Проведено исследование тяжести поражения печени при хроническом вирусном гепатите С (ХВГ С) на фоне опиоидной наркомании с выявлением морфологических феноменов воздействия опиатов на гепатоциты.

Пациентам с ХВГ С и с течением ХВГ С на фоне опиоидной наркомании проведена пункционная биопсия печени и световая микроскопия биоптатов.

При ХВГ С на фоне опиоидной наркомании тяжесть поражения печени (активность гепатита, стадия фиброза) не отличается от изолированного течения ХВГ С. Употребление опиатными наркоманами даже крайне малых, так называемых негепатотоксичных, доз алкоголя (10—15 г этанола в сутки) обуславливает развитие достоверно более тяжелого поражения печени. При системном употреблении опиатов, по данным морфологического исследования биоптатов, достоверно чаще встречается фиброз центральных вен.

Установлено, что фиброз центральных вен является характерным морфологическим признаком воздействия опиатов на печень. Опиаты как изолированный токсический фактор не приводят к более тяжелому поражению печени при ХВГ С, что происходит при употреблении даже малых доз алкоголя.

Ключевые слова: опиоидная наркомания, хронический вирусный гепатит С, морфологические критерии.

To ascertain the severity of opium-induced liver injury for chronic viral hepatitis C (HCV) patients with detection of morphological characters of hepatocyte impact by opiates.

Needle biopsy of liver and the light microscopy of biopsy material were made both for isolated HCV and HCV+opiomania patients.

Liver injury (hepatitis activity, fibrosis stage) for HCV patients against the background of opiomania does not differ from the case of isolated HCV. Use of alcohol by opium addicts even in very small doses (10—15 g per day) cause the development of significantly more severe liver injury. Fibrosis of central vein was found significantly more often for HCV against the background of opiomania.

Fibrosis of central vein is a differential-diagnostic criterion of being opiates as an etiological factor of liver injury. Opiates as an isolated toxic factor does not cause severe liver injury for HCV patients unlike the use of alcohol even in small doses.

Key words: opiomania, chronic viral hepatitis C, morphological characters.

УДК 616.36-002.12/.2:613.83]-06-092:612.359

Введение

Проблема широкого распространения среди молодежи хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) остается значимой. В настоящее время сформировано понятие о наркозависимом эпидемиологическом про-

цессе при данном заболевании [1, 4, 6, 13, 16, 18]. Вызывающие гепатиты вирусы определяются, как правило, у больных наркоманией и нередко в комплексе выступают причиной хронических поражений печени [5, 8].

Количество пациентов с сочетанным фактором поражения печени в виде ХВГ С и воздействия опиатов продолжает увеличиваться, следовательно, исследование данной группы пациентов является актуальным.

Работы, в которых представлены результаты исследования морфологической картины хронического вирусного гепатита С на фоне приема опиатов, отличаются противоречивостью [8, 11, 14, 15]. Так, по данным Г.С. Томилка, у потребителей наркотиков хронические вирусные гепатиты протекают клинически

тяжелее, при этом морфологические изменения характеризуются усилением признаков активности процесса в печени и степени фиброзирования [15]. Более высокая активность патологического процесса в печени при сочетанном течении вирусной инфекции и наркомании за счет выраженного некроза и белковой дистрофии печени отмечена также Ц.Г. Масевич и Л.Г. Ермолаевой [8].

Вместе с тем встречаются исследования, где было, напротив, установлено в основном латентное малосимптомное течение ХВГ на фоне системного употребления опиатов, отсутствие существенных изменений показателей иммунного статуса, выявлена преимущественно фаза интеграции вирусов и морфологически установлено преобладание неактивных и малоактивных форм поражения печени [2, 6, 10, 11, 14].

Учитывая высокую распространенность и тяжелые исходы ХВГ, молодой возраст больных, крайне актуальной представляется оценка тяжести поражения печени при течении ХВГ С на фоне системной опиоидной наркомании с установлением диагностических маркеров воздействия опиатов на гепатоциты.

Цель работы — установить тяжесть поражения печени при хроническом вирусном гепатите С на фоне опиоидной наркомании с выявлением морфологических феноменов воздействия опиатов на гепатоциты.

Материал и методы

Обследовано 125 пациентов в возрасте от 17 до 35 лет (средний возраст $(22,0 \pm 1,5)$ года). В основную группу (группа 1) вошли больные с системным внутривенным употреблением опиатов (75 человек). Во всех случаях в качестве наркотика использовался сы-

рец опия, 1-я группа была разделена на две подгруппы с дальнейшим анализом влияния на печень опиатов как изолированного токсического фактора и в сочетании с алкоголем. Лишь у трети (32%) пациентов имело место изолированное действие опиатов (подгруппа 1а).

У большинства (68%) больных токсический фактор имел смешанный характер: пациенты одновременно с регулярным приемом наркотика употребляли алкоголь (подгруппа 1б). У всех больных в группе опиоидных наркоманов методом иммуноферментного анализа определялись маркеры перенесенного острого вирусного гепатита В (изолированные НВ core АТ (IgG)) и активной ХВГ С-инфекции (положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) к ХВГ С). Группу сравнения (группа 2) составили 50 человек с ХВГ С (положительная ПЦР к ХВГ С).

Всем пациентам была проведена слепая чрескожная пункционная биопсия печени под местной инфильтрационной анестезией (6 мл 2%-го раствора лидокаина).

Для получения биоптатов печени использовали одноразовый набор Нераfix фирмы Braun (Германия) с внутренним диаметром от 1,4 до 1,8 мм и длиной иглы 88 мм. Объем биоптатов составлял от 20 до 35 мм³. Препараты готовили по стандартной методике, заливали в парафин. Срезы толщиной 5—6 мкм исследовали с помощью следующих гистологических методик: окраска гематоксилином и эозином, окраска пикнофуксином по Ван Гизону коллагеновых волокон соединительной ткани печени, окраска пиронином по Браше на РНК, ШИК-реакция по Мак-Манусу на гликоген и гликопротеиды, окраска липидов суданом черным, реакция Перлса на верификацию железа. Биоптаты считались информативными при обнаружении четырех и более портальных трактов с полноценными триадами (портальная вена, печеночная артерия, желчный проток). Индекс гистологической активности (ИГА) гепатита и стадию фиброза рассчитывали по V.J. Desmet и соавт. (1994): минимальная активность — от 1 до 3 баллов, слабая — от 4 до 8 баллов, умеренная — от 9 до 12 баллов, высокая — от 13 до 18 баллов. При наличии портального и перипортального фиброза он считался слабым, одной и более портальных септ — умеренным, одной и более портальных септ — тяжелым, а при наличии ложных долек диагностировался цирроз печени [7].

По данным световой микроскопии была установлена степень активности патологического процесса в печени, стадия фиброза, изучен клеточный состав инфильтрата портальных трактов, состояние перипортальных и интралобулярных гепатоцитов.

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали статистический пакет SAS 8.0 (SAS Inc., США).

При проведении сравнений независимых выборок в случае нормального распределения и равных дисперсий в группах применяли *t*-критерий Стьюдента. Была подсчитана ошибка первичного рода с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате работы было установлено, что опиаты как изолированный токсический фактор не влияют на тяжесть поражения печени при хроническом вирусном гепатите С. Так, у большинства пациентов как при вирусном, так и вирусно-опийном генезе поражения в основном наблюдалась только слабая активность гепатита (64,6 и 80,9% соответственно) (табл. 1). Средние значения ИГА в группах достоверно не отличались и составили 7 и 6,5 соответственно. Не было установлено и достоверной разницы в степени тяжести фиброза печени. В половине случаев как при изолированном течении ХВГ С, так и на фоне опийной наркомании установлена только I стадия фиброза (50,0 и 52,4% соответственно), у трети больных — II стадия (35,4 и 38,1% соответственно) и у единичных больных в обеих группах сравнения — III стадия фиброза (8,3 и 9,5% соответственно). Фиброз IV стадии (цирроз) диагностирован в 6,3% случаев в группе больных с ХВГ С. При этом стадия цирроза у пациентов, употреблявших опиаты, не зарегистрирована ни в одном случае в условиях сопоставимой длительности течения вирусного процесса в группах сравнения.

Также показано, что при системном употреблении опиатов прием алкоголя даже в малых (негепатотоксических) дозах (10—15 г этанола в сутки) обуславливает достоверно большую тяжесть поражения печени. У пациентов с сочетанным токсическим фактором установлена достоверно более высокая активность гепатита в сравнении с изолированным действием только опиатов (табл. 1). В большинстве случаев при

приеме алкоголя зарегистрирована умеренная активность процесса в печени (49,0%), при употреблении только опиатов — слабая. Кроме того, употребление малых доз алкоголя обуславливало и наличие более тяжелой стадии фиброза при ХВГ С: достоверно реже регистрировалась I стадия фиброза, и только сочетанный токсический фактор обуславливал прогрессию ХВГ С до стадии цирроза. Цирроз печени был диагностирован у 6 (12,2%) наркоманов, употреблявших алкоголь, и ни у одного больного с влиянием только наркотиков (табл. 1).

Таблица 1

Данные морфологического исследования биоптатов печени у пациентов с различной этиологией заболевания

Показатель	Группа			<i>p</i> _{парн.}	
	1а (21 человек)	1б (49 человек)	2 (48 человек)		
Активность процесса:					
слабая	Абс.	17	21	31	<i>p</i> _{1а-1б} = 0,01
	%	80,9	42,8	64,6	
умеренная	Абс.	3	24	14	<i>p</i> _{1а-1б} = 0,01
	%	14,3	49,0	29,2	
высокая	Абс.	1	4	3	ns
	%	4,8	8,2	6,2	
Стадия фиброза:					
I	Абс.	11	12	24	<i>p</i> _{1а-1б} = 0,03
	%	52,4	24,5	50,0	
II	Абс.	8	23	17	ns
	%	38,1	47,0	35,4	
III	Абс.	2	8	4	ns
	%	9,5	16,3	8,3	
IV	Абс.	0	6	3	ns
	%	0	12,2	6,3	

На сегодняшний день в результате многочисленных исследований установлены гепатотоксические дозы алкоголя — 40—80 г этанола в сутки. Полученные в работе данные о значимом влиянии на печень малых доз алкоголя в условиях системного употребления опиатов представляются важными как с практической точки зрения с целью информирования больных, так и в отношении дальнейшего анализа обнаруженных закономерностей. Возможно, что системное употребление опиатов обуславливает повышенную чувствительность гепатоцитов к действию этанола и его метаболитов.

С целью выявления особенностей влияния опиатов на гепатоциты и установления диагностических маркеров опиатного поражения печени был изучен клеточный состав инфильтрата портальных трактов и состояние перипортальных и интралобулярных гепа-

тоцитов при изучаемых факторах воздействия (ХВГ С, опиаты). В результате исследования установлено, что на основании данных световой микроскопии биоптатов печени со стандартным описанием состояния перипортальных и интралобулярных гепатоцитов, а также клеточного состава воспалительного инфильтрата портальных трактов невозможно достоверно судить о факте употребления опиатов. Как при изолированной ХВГ С-инфекции, так и при употреблении опиатов наиболее часто встречалась гидропическая дистрофия гепатоцитов, воспалительный инфильтрат портальных трактов был представлен в основном лимфоцитами и моноцитами. То есть полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях хронического присутствия антигена в организме в виде вируса ХВГ С или опиатов реализуются единые механизмы повреждения печени — иммуноопосредованные с развитием лимфоцитарной и моноцитарной инфильтрации. Кроме того, было установлено, что по данным световой микроскопии биоптата печени невозможно достоверно судить о наличии у пациента опиоидной зависимости.

Для дальнейшего поиска диагностических маркеров опиоидного поражения печени при проведении световой микроскопии биоптатов в работе был сделан акцент на выявление фиброза центральных вен, учитывая, что данная локализация фиброза является характерной для действия другого токсического фактора — алкоголя. В результате исследования установлено, что при системной наркомании фиброз центральных вен встречается практически в 3 раза чаще, чем при изолированном вирусном поражении печени (46,1 и 18,7% соответственно), что статистически достоверно ($p_{2-16} = 0,034$) (табл. 2). Данная локализация фиброза при употреблении опиатов имела место у каждого второго больного, в связи с чем полученные результаты позволяют рассматривать фиброз центральных вен как диагностический признак не только алкогольного поражения печени, но и токсического воздействия опиатов. То есть фиброз центральных вен является универсальным признаком воздействия токсических факторов на печень.

Таблица 2

Особенности фиброобразования в печени при хроническом вирусном гепатите С и на фоне опиоидной наркомании

Показатель	Группа		P_{2-1a}
	1а (13 человек)	2 (48 человек)	
Фиброз централь- Абс.	6	9	0,034

ных вен	%	46,1	18,7	
Перигепатоцеллю- лярный фиброз	Абс	4	20	0,09
	%	30,8	41,6	

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что употребление опиатов как изолированного токсического фактора не приводит к более тяжелому течению ХВГ С. Прием опиоидными наркоманами даже крайне малых доз алкоголя (10—15 г этанола в сутки) обуславливает развитие более тяжелого поражения печени. Фиброз центральных вен выступает характерным морфологическим признаком присутствия опиатов в качестве воздействующего на печень фактора. Состав воспалительного инфильтрата портальных трактов и состояние перипортальных и интралобулярных гепатоцитов не зависят от генеза поражения печени.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И. Состояние и перспективы развития гастроэнтерологии // *Терапевт. арх.* 2002. № 2. С. 5—8.
2. Ильченко Л.Ю. Поражение печени у наркоманов и токсикоманов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 51 с.
3. Иоанниди Е.В., Патока Е.В., Шаршова С.М. и др. Клинико-лабораторные особенности гепатита С у наркозависимых больных молодого возраста // *Вестн. ВолГМУ.* 2007. № 4. С. 32—35.
4. Кожжевникова Г.М. Эпидемиологические и клинические особенности острых вирусных гепатитов В и С у потребителей наркотиков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 53 с.
5. Логинов А.С. Гастроэнтерология вчера, сегодня, завтра // *Терапевт. арх.* 2000. 2. С. 5—7.
6. Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., Царегородцева Т.М. и др. Печень наркоманов // *Терапевт. арх.* 1999. № 9. С. 39—44.
7. Макарова О.В. Морфологические особенности хронического вирусного гепатита у наркоманов // *Арх. патол.* 2008. № 6. С. 25—30.
8. Масевич Ц.Г., Ермолаева Л.Г. Клинические, биохимические и морфологические особенности хронических гепатитов различной этиологии // *Терапевт. арх.* 2002. № 2. С. 35—37.
9. Мезенцева Г.А. Морфологические маркеры токсического поражения печени у наркозависимых пациентов с хронической HCV-инфекцией // *Бюл. СО РАМН.* 2003. № 1. С. 28—31.
10. Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П., Сахарова Е.Г. и др. Гистопатология и ультраструктура печени при действии наркотических веществ в сочетании с вирусами гепатита С и В // *Бюл. эксперим. биологии.* 1999. Т. 128, № 9. С. 351—355.
11. Сахарова Е.Г. Патоморфологический анализ и клиниче-

- ские особенности гепатита С и его сочетания с гепатитом В: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1999. 24 с.
12. Семке В.Я., Бохан Н.А., Мандель А.И. Распространенность, патоморфоз и клинико-психологические аспекты опийной наркомании в Томской области // Наркология. 2002. № 7. С. 20—23.
13. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М.: Медицина, 2004. 384 с.
14. Толоконская Н.П. Пато- и морфогенез гепатита С. Обоснование стратегии терапии персистирующих инфекций: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1999. 60 с.
15. Томилка Г.С., Журавлев Я.А., Гординская Н.М. Биохимическая характеристика вирусных гепатитов у лиц, употребляющих и не употребляющих наркотики // Терапевт. арх. 2002. № 11. С. 6—10.
16. Томилка Г.С. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии у потребителей наркотиков: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2001. 39 с.
17. Филимонов П.Н., Гаврилова Н.И., Иванов Г.Я. и др. Взаимосвязь активности гепатита, фиброза печени и иммунного статуса у детей с хроническим вирусным гепатитом В и С // Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. 2004. № 2. С. 50—56.
18. Чуйкова К.И. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Томской области // Сиб. мед. журн. 2000. № 3. С. 27—29.

Поступила в редакцию 16.06.2010 г.

Утверждена к печати 14.09.2010 г.

Сведения об авторах

Е.В. Белобородова — д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Д.В. Подгорнова — заочный аспирант кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

И.Л. Пурлик — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

Э.И. Белобородова — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Л.А. Петрова — врач-гастроэнтеролог, клинической фармаколог МКЛПМУ «Городская больница № 3» (г. Томск).

М.М. Волчановская — очный аспирант кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

С.Г. Шкорлупа — заочный аспирант кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

И.А. Гончарова — канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск).

О.Е. Акбашева — канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Подгорнова Дина Владимировна, тел. 8-909-540-2378; e-mail: chvyrina@mail.ru