

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ШКАЛЫ MELD И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭТАПАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Сливка Н.А.,

к.мед.н., ассистент кафедры ухода за больными и высшего медсестринского образования, Высшее государственное учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Вирстюк Н.Г.,

д.мед.н., заведующая кафедрой внутренней медицины стоматологического факультета, Высшее государственное учебное заведение «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Ивано-Франковск, Украина

Самсонюк В.А.,

к.мед.н., главный врач, коммунальное городское учреждение «Черновицкий обласной наркологический диспансер», Черновцы, Украина

Фридрих О.Ю.

студент, медицинский факультет №1, Высшее государственное учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Актуальность. Проблема развития и прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени в настоящее время является одной из наиболее важных в современной гастроэнтерологии, имеет общемедицинское и социальное значение [1;7;9]. Спектр этих заболеваний распространяется от стеатогепатоза алкогольной и неалкогольной природы, хронического гепатита различной этиологии до цирроза печени. Актуальность проблемы обусловлена увеличением количества больных с указанной патологией, особенно среди лиц трудоспособного возраста, а также усилением влияния различных факторов риска (алкоголизм, бесконтрольное употребление гепатотоксических лекарственных средств, сложные социально-экономические условия и экологическое неблагополучие) [6]. В целом по Украине за 5 лет заболеваемость хроническим гепатитом выросла на 76,6%, циррозом печени - на 75,6%, распространенность хронического алкогольного гепатита за этот период увеличилась в 2,2 раза, алкогольного цирроза печени - на 59,6% [7, 9].

По прогнозам ВОЗ на ближайшие 10-20 лет в будущем, заболеваемость алкогольным циррозом печени вырастет еще на 68%, что на 280% увеличит количество пациентов с печеночной декомпенсацией, то есть смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [1, 5, 7].

Цель. Целью работы стало повышение эффективности прогнозирования краткосрочного выживания больных алкогольной болезнью печени (АБП) путем комплексной оценки клинических и морфологических показателей на этапах прогрессирования заболевания.

Материал и методы. Исследование проведено на базе Областного наркологического диспансера г. Черновцы. Обследовано 40 пациентов с АБП, в возрасте от 25 до 55 лет, из них - 32 мужчин и 8 женщин, средняя продолжительность заболевания - 5,5 лет. Тяжесть состояния больных оценивали по шкале MELD (Model for End Stage Liver Disease): $MELD = 9,6 * \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,8 * \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 11,2 * \ln(\text{МНО}) + 6,4$ [8]. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с показателем по шкале MELD: 1 группа - $MELD \leq 30$; и 2 группа - $MELD \geq 30$.

Биоптаты печени получали путем лапароскопической биопсии и чрескожной прицельной тонкоигольной аспирационной биопсии под местным обезболиванием. Визуализационный контроль за введением иглы осуществляли с помощью ультразвукового сканера Aloka SSD-630, конвексного датчика и полиапертурного адаптера.

Для определения характера и степени распространенности стеатоза гепатоцитов и соединительной ткани проводили окраску биоптатов по методикам I. Van Gieson [4] и М.З. Слинченко [5]. Морфометрические исследования выполнены с использованием цитологического анализатора с программным обеспечением «Видео Тест - Размер 5.0" (ООО Видеотест, Россия, 2000) на кафедре патоморфологии Буковинского государственного медицинского университета по методике В.А. Сипливого [3]. Стадию фиброза определяли по классификации E. Brunt с вычислением индекса фиброза (ИФ) [5].

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием программы STATISTICA v.14.0 (Statsoft Inc., Tulsa, США), оценку выживаемости обследованных больных проводили по методу Каплана-Мейера [2].

Результаты. Гистологическое исследование биоптатов печени больных АБП указывает на наличие выраженных морфологических изменений. Для алкогольного стеатогепатита (АСГ) характерны признаки жировой дистрофии гепатоцитов: у 78% пациентов - макровезикулярного типа, у 22% - микровезикулярного. При сравнении гистопатологической картины при алкогольном фиброзе печени (АФП), для которой характерно диффузное распределение липидов, при АСГ жировая дистрофия гепатоцитов была преимущественно локализована в зоне 3 (по Rappoport).

На периферии долек обнаружены гепатоциты со светлой цитоплазмой и характерной вакуолизацией ядер - «пустые ядра», что является дифференциально-диагностическим признаком АСГ и не встречается при других поражениях печени.

Таким образом, при АСГ преобладает макровезикулярный тип жировой дистрофии, которая охватывает более 55% площади гепатоцитов, а частота микровезикулярного и смешанного типов стеатоза, площадь гепатоцитов с жировой дистрофией (более 73%), ступенчатых и мостовидных некрозов гепатоцитов и степень фиброза печеночной ткани выше при АФП. Характерными признаками прогрессирования АСГ является возникновение мелкоузлового, перивенулярного фиброза печени с последующим присоединением фиброза портального и септального типов.

Алкогольный цирроз печени макроскопически преимущественно имел мелкоузловой вид (у 8% пациентов на поздних стадиях встречались случаи мелко- и крупноузлового), микроскопически - монолобулярного (92%).

Ложные дольки были разделены тонкими соединительнотканными септами, инфильтрированными лимфогистиоцитарными элементами с включениями нейтрофильных лейкоцитов. Внутри ложных долек наблюдался выраженный перипеллюлярный фиброз. Гепатоциты находились в состоянии жировой дистрофии (89% образцов). В купферовских клетках (звездчатых ретикулоэндотелиоцитах) и гепатоцитах часто местами попадались включения гемосидерина (24%).

Признаками активности были очаги некроза гепатоцитов, отложения алкогольного гиалина (тельца Маллори), усиление инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами.

По морфологической картине можно судить о степени компенсации цирротического процесса. При выраженной декомпенсации отмечается резкое повреждение гепатоцитов, холестаза, выраженная перестройка сосудов печени. О характере течения цирроза печени (прогрессирующем, стабильном или регрессирующем) наиболее полное представление давало повторное морфологическое исследование материала, полученного при биопсии печени.

Интенсивность воспалительных и фиброзирующих процессов в биоптатах печени обследованных больных с АБП определяли по шкале METAVIR, которая изначально была создана для пациентов с вирусными поражениями печени, однако сейчас используется и для всех остальных случаев разной этиологии. По шкале METAVIR также определяется индекс гистологической активности (ИГА) A0-A3.

Анализ данных патоморфологического исследования биоптатов печени пациентов

с АБП показал, что в 1-й группе 45% больных имели выраженную гистологическую активность степени А3, за счет воспалительного процесса в печени. Количество больных со степенями А1 и А2 составила 52%. Отсутствие воспаления имело место лишь у одного больного (3%). То есть, большинство пациентов этой группы имели активность процесса А1 и А2 по METAVIR ($p < 0,05$).

При распределении больных этой группы по степени фиброза мы получили следующие результаты: у 66% пациентов определялись степени F0 (отсутствие фиброза), F1 (минимальный фиброз) и F2 (слабый фиброз), у 34% - имел место цирроз.

В группе 2 большинство больных (84%) имели выраженную гистологическую активность по METAVIR, степени А3, за счет воспалительного процесса в печени. Количество больных со степенью А1 и А2 соответственно составило 9% и 7%.

Степень фиброза во 2-й группе у 100% пациентов соответствовала циррозу.

Взаимосвязь между MELD и выживанием изучалась с помощью стратификационного анализа выживания в группах, классифицированных по баллу MELD, в исследованиях использовали унивариантный анализ взаимосвязи, то есть контроль потенциальных факторов воздействия не проводился. В группе 2 наблюдались значительно более короткие сроки краткосрочной выживаемости, по сравнению с группой 1. Одно-, двух- и трехмесячные выживаемости в первой группе соответственно составило 83%, 72%, и 58%, тогда как во второй группе эти показатели были существенно ниже 65%, 21% и 14% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Табл. 1

Показатели краткосрочного выживания обследованных пациентов

Краткосрочное выживание	Группа 1	Группа 2
1 мес	83%	65%*
2 мес	72%	21%*
3 мес	58%	14%*

Примечание: * - разница достоверна по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$)

Согласно с результатами корреляционного анализа, период краткосрочного выживания пациентов с АБП прямо коррелирует с баллом по шкале MELD ($r = 0,853$) и степенью гистологической активности по METAVIR ($r = 0,679$) ($p < 0,05$).

Преимуществом шкалы MELD именно как прогностической модели является то, что оценка тяжести печеночной дисфункции представлена в виде непрерывной переменной, а не в виде категориального значения (класс или статус). В то же время, модель MELD не включает оценку частых осложнений цирроза - печеночной энцефалопатии и асцита, что рассматривается как некоторое ограничение. Другими ограничениями можно считать влияние лабораторной методики на результат измерения уровня креатинина и МНО, что ставит под сомнение сопоставимость оценки тяжести по шкале MELD в разных центрах. Более того, на уровень креатинина влияют пол, возраст, этническая принадлежность, мышечная масса, что также негативно сказывается на сопоставимости одинакового балла по MELD у пациентов разных групп, в частности у пациентов женского пола или пониженной упитанности.

Исходя из результатов проведенных нами исследований, для более точной оценки прогноза краткосрочной выживаемости пациентов с АБП, следует использовать сочетание как клиничко-лабораторных (балл по MELD), так и патоморфологических показателей (степень гистологической активности по METAVIR). Дальнейшие разработки должны также включать переменные данные функциональных исследований, например, доплерографического.

Разработка гибких и точных прогностических критериев краткосрочной выживаемости позволит более точно формировать план ведения больных с АБП,

усовершенствовать алгоритмы диагностики осложнений и улучшить эффективность их лечения.

Выводы. Период краткосрочного выживания пациентов с алкогольной болезнью печени прямо коррелирует с баллом по шкале MELD ($r = 0,853$) и степенью гистологической активности по METAVIR ($r = 0,679$) ($p < 0,05$). Для более точной оценки прогноза краткосрочной выживаемости таких пациентов следует использовать сочетание как клинико-лабораторных (балл за MELD), так и патоморфологических показателей (степень гистологической активности по METAVIR).

Список литературы

1. Вирстюк Н.Г. Клинико-патогенетические особенности течения хронических гепатитов и формирования цирроза печени, дифференцированные методы лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Ивано-Франковск, 2002. - 44 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика/ Пер. с англ.// М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Харченко Н.В. Современные взгляды на проблему алкогольной болезни печени / Н.В. Харченко, Е.В. Радонежская // Сучасна гастроентерол. – 2014. - № 4 (18). – С. 5-11.
4. Di Sario A. Diagnosis of liver fibrosis / A. Di Sario, G. Felicangeli, E. Bendia et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 11–18.
5. Friedman S.L. Liver fibrosis — from bench to bedside / S.L. Friedman // J. Hepatology. -2013. – Vol. 38 (Suppl. 1). – P. 38–53.
6. Lefkowitz J.H. Morphology of alcoholic liver disease /J.H. Lefkowitz // Clin. Liver Dis. – 2006. – Vol. 9, № 1. – P. 37–53.
7. Mann, R.E. The epidemiology of alcoholic liver disease / R.E. Mann, R.G. Smart, R. Govoni // Alcohol Res. Health. – 2008. – Vol. 2, № 3. – P. 209-219.
8. Pinzani M. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets / Pinzani M., Rombouts K. // Dig. Liver Dis. - 2014. – Vol. 36, № 4. – P. 231–242.
9. Vaiphei, K. Chronic alcohol intake: indicator towards alcoholic liver disease / K. Vaiphei, K. Gupta, V. Lal // Indian J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 26, № 4. – P. 180-184.