

ФОРМИРОВАНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ФИБРОЗА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© 2006 г. К.Л. Райхельсон, М.А. Аль-Нахари, Ю.Н. Петрова, Л.И. Назаренко, В.А. Крулевский

Решающее значение в диагностике неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) принадлежит гистологическому исследованию [1, 2]. Спорным остается вопрос об облигатности воспаления (стеатогепатита) и фиброзированию на фоне выраженной жировой дистрофии гепатоцитов.

Цель исследования – определение частоты встречаемости и выраженности воспаления и фиброза в печени при НАЖБП.

Материалы и методы. Обследовано 29 больных НАЖБП в возрасте от 30 до 70 лет (в среднем $49,7 \pm 1,92$ лет), из них мужчин – 14, женщин – 15. В исследование не включались пациенты, злоупотребляющие алкоголем, инфицированные гепатотропными вирусами. Больные не предъявляли жалоб, характерных для патологии печени. Всем проведено физикальное обследование, определены биохимические маркеры повреждения печени: аланин- и аспартатаминоотрансферазы (АЛТ, АСТ), щелочная фосфатаза, билирубин, γ -глутамилтранспептидаза. Выполнено УЗИ с определением выраженности стеатоза печени по С.С. Бацкову (1995) [3]. Проведена пункционная биопсия печени иглой Менгини 1,4 мм. Полученный материал изучался в окрасках гематоксилин-эозин и

по ван Гизону. В биоптатах оценен стеатоз, по классификации Е. Brunt [1], и определен индекс гистологической активности (ИГА).

По результатам гистологического исследования больные разделены на 2 группы: I – со стеатозом, занимающим менее 33 % гепатоцитов (I степень, по Е. Brunt), во II – с выраженным стеатозом (II–III, по Е. Brunt). Сформированные группы были однородны по возрасту и полу (табл. 1).

Таблица 1

Основные характеристики I и II групп

Характеристика	I	II
Повышение: АЛТ	2 (13,3)*	5 (35,7)
АСТ	0 (0)	3 (21,4)
Степень стеатоза по УЗИ: 1	9 (60,0)	5 (35,7)
2	5 (33,3)	7 (50,0)
3	1 (6,7)	2 (14,3)

* – в скобках, %.

Результаты. Морфологические изменения, индекс гистологической активности и характеристики стеатоза приведены в табл. 2, 3.

Таблица 2

Основные морфологические изменения

Морфологические изменения	I группа	II группа
Дистрофия гепатоцитов	15 (100)*	14 (100)
Баллонирование**: минимальное отмечается в зоне 3 заметно в зоне 3	12 (80) 1 (6,7) 2 (13,3)	1 (7,1) 0 (0) 13 (92,9)
Некрозы гепатоцитов**, всего В том числе фокальные** ступенчатые	6 (40,0) 3 (20,0) 3 (20,0)	10 (71,4) 9 (64,3) 1 (7,1)
Инфильтрация портальных трактов, всего В том числе мононуклеарная лимфоцитарная лимфо-макрофагальная	15 (100) 5 (33,3) 7 (46,7) 3 (20,0)	14 (100) 7 (50,0) 7 (50,0) –
Инфильтрация вокруг v.centralis, всего В том числе мононуклеарная лимфоцитарная	2 (13,3) 2 (13,3) –	4 (28,6) 3 (21,4) 1 (7,1)
Фокальная инфильтрация, всего В том числе мононуклеарная лимфоцитарная лимфо-лейкоцитарная	1 (6,7) – – 1 (6,7)	8 (51,1) 2 (14,3) 6 (42,9) –
Перицеллюлярный и перисинусоидальный фиброз, всего В том числе минимальный умеренный и выраженный**	15 (100) 9 (60,0) 6 (40,0)	14 (100) 3 (21,4) 11 (78,6)
Фокальный фиброз, всего В том числе минимальный умеренный и выраженный	4 (26,6) 3 (20,0) 1 (6,7)	5 (35,7) 1 (7,1) 4 (28,6)
Портальный фиброз**, всего В том числе минимальный умеренный и выраженный порто-портальные септы	1 (6,7) 4 (26,6) 1 (6,7)	– 7 (50) 4 (28,6)

* – в скобках, %; ** – $p < 0,05$.

Обсуждение. По мнению S. Sheth и соавторов [4], ключевыми признаками неалкогольного стеатогепатита, помимо стеатоза и воспаления, служат баллонная дистрофия гепатоцитов и/или фиброз печени. Согласно нашим данным, ИГА был достоверно выше во II группе, что свидетельствует о выраженности воспалительных процессов в условиях прогрессирования стеатоза. В то же время только у трети больных отмечался цитолитический синдром. Таким образом, хотя цитолиз является отражением стеатогепатита, его отсутствие не позволяет исключить развитие неблагоприятного течения НАЖБП.

При статистическом анализе определена достоверная взаимосвязь между выраженностью стеатоза и рядом характеристик, отражающих прогрессирование стеатогепатита: баллонированием гепатоцитов, выраженностью процессов лобулярного и портального воспаления, интенсивностью перицеллюлярного, перисинусоидального и портального фиброза. Кроме того, при выраженном стеатозе достоверно чаще выявлялись некротические изменения, преимущественно фокальные.

Таблица 3

Индекс гистологической активности и характеристики стеатоза, по классификации E. Brunt, 2000

Метод	Характеристики	I группа	II группа
ИГА	Активность воспаления*:		
	– минимальное	5 (33,3)**	1 (7,1)
	– умеренное	8 (53,3)	4 (28,6)
	– выраженное	2 (13,3)	7 (50,0)
	– тяжелое	–	2 (14,3)
E. Brunt, 2000	Стадия фиброза: минимальный	8 (53,3)	3 (21,4)
	умеренный	5 (33,3)	9 (64,3)
	выраженный	2 (13,3)	2 (14,3)
	Степень: 1	100 (100)	–
	2	–	13 (92,9)
	3	–	1 (7,1)
	Стадия: 1	9 (60,0)	3 (21,4)
	2	4 (26,7)	6 (42,9)
	3	2 (13,3)	5 (35,7)

* – $p < 0,05$; ** – в скобках, %.

Некоторые авторы считают, что избыточное накопление липидов не является непосредственной причиной воспаления [5]. По другим данным, выраженный стеатоз стимулирует воспаление и фиброзирование в печени [6]. Наши результаты согласуются с мнением исследователей, считающих, что выраженность стеатоза определяет формирование воспалительных и фибротических изменений [6]. Можно предполагать, что накопление триглицеридов в гепатоцитах активирует процессы перекисного окисления липидов, приводя к окислительному стрессу и индукции провоспалительных цитокинов, которым в настоящее время отводится ведущая роль в формировании стеатогепатита и стеатоз-обусловленного фиброза [7].

Вывод. НАЖБП протекает преимущественно в форме стеатогепатита с латентной клинико-лабораторной картиной. Выраженность стеатоза обуславливает развитие воспалительных и фибротических изменений.

Литература

1. Brunt E.M. Liver biopsy interpretation for the gastroenterologist // Curr. Gastroenterol. Rep. 2000. Vol. 2. № 1. P. 27–32.
2. Younossi Z.M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease — assessment of variability in pathologic interpretations // Modern Pathology. 1998. Vol. 11. P. 560–565.
3. Бацков С.С. Болезни печени в практике врача-терапевта амбулаторно-поликлинического звена. СПб., 1999. С. 63–70.
4. Sheth S.G., Gordon F.D., Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis // Ann. Intern. Med. 1997. Vol. 126. P. 137–145.
5. Fromenty B., Berson A., Pessayere D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation // J. Hepatol. 1997. Vol. 26. Suppl. 1. P. 13–22.

7. *Marra F.* et al. The patogenesis of fibrosis in Ther. 2005. Vol. 22. Suppl. 2. P. 44–47.
non-alcogolic steatohepatitis // Aliment. Pharmacol.

*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
СЗОМЦ Росздрава, г. Санкт-Петербург*

17 февраля 2006 г.