

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Н.А. Семерикова, Г.Г. Фрейнд, А.В. Попов, Л.Ф. Палатова, А.И. Ершова

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России
E-mail: ershovaa@inbox.ru

CHARACTERISTICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF LIVER IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT AND CALCULOUS CHOLECYSTITIS

N.A. Semirikova, G.G. Freynd, A.V. Popov, L.F. Palatova, A.I. Ershova

Perm State Medical Academy n. a. academician E.A. Vagner

Изучены изменения паренхимы печени у больных калькулезным холециститом в зависимости от массы тела и фазы воспаления желчного пузыря. Установлено, что у пациентов с нормальной массой тела, страдающих калькулезным холециститом, воспалительно-дистрофические изменения гепатоцитов и фиброз печени напрямую зависят от степени воспаления желчного пузыря. У пациентов с избыточным питанием патологические изменения печени более выражены как при ремиссии, так и обострении холецистолитиаза. Следовательно, избыточный вес может служить прогностически неблагоприятным фактором течения послеоперационной реабилитации.

Ключевые слова: избыточный вес, калькулезный холецистит, морфологические изменения печени.

The morphological changes of liver parenchyma were examined in patients with calculous cholecystitis depending on body weight and the phase of cholecyst inflammation. It was determined that in patients with normal body weight and calculous cholecystitis the inflammation and dystrophic changes of hepatocytes and fibrosis of liver directly depend on degree of cholecyst inflammation. In patients with overweight the pathological liver changes are most evident both in remission and exacerbation of cholelithiasis. Therefore the overweight could be the predicted unfavorable factor of postoperative rehabilitation.

Key words: overweight, calculous cholecystitis, morphological changes of liver.

Введение

Желчнокаменная болезнь относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Ежегодно возрастает число нуждающихся в хирургическом лечении, однако его результаты в 15–40% случаев остаются неудовлетворительными. Это связано как с неустраненными препятствиями оттока желчи, так и с патологией печени и органов панкреатодуоденальной зоны [2, 6]. Морфофункциональные изменения печени при холелитиазе обусловлены токсическим воздействием продуктов метаболизма, которые образуются при заболеваниях желчных путей, а также повреждающим влиянием бактерий и их токсинами, попадающими в орган с током крови, лимфы [3, 5, 8]. Немногочисленные публикации, касающиеся больных холецистолитиазом в сочетании с метаболическим синдромом, констатируют факт существования такой категории пациентов, но не раскрывают все возможные причины морфологических изменений печени при этой патологии [1, 4]. Цель исследования: оценить изменения паренхимы печени у больных калькулезным холециститом в зависимости от массы тела и фазы воспаления желчного пузыря.

Материал и методы

Обследовано 60 больных после оперативного лечения калькулезного холецистита (КХ), средний возраст ко-

торых составил $43,51 \pm 2,67$ года. Женщин было 35 (58%) и мужчин – 25. Больные разделены на 2 группы по индексу массы тела (ИМТ): I группу составил 21 пациент с нормальной массой тела ($\text{ИМТ} = 21,2 \pm 1,1 \text{ кг/м}^2$), II – 39 больных с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} = 26,3 \pm 1,5 \text{ кг/м}^2$; $p=0,021$). “Открытая” холецистэктомия (ОХЭ) проведена 38 больным, 7 – желчный пузырь удален из минидоступа (МХЭ) и 15 – выполнена лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ). При обследовании учитывали данные биохимического анализа крови, результаты гистологического и морфометрического исследования интраоперационных биоптатов печени. Срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Определяли индекс гистологической активности (ИГА) гепатита и степень фиброза печени [7]. Патоморфологические изменения печеночных синусоидов оценивали в баллах при помощи гистоморфометрического полуколичественного метода исследования. Для выявления значимых различий в рассматриваемых группах использовали стандартные методы непараметрической статистики – критерии Вальда–Вольфовитца (Wald–Wolfowitz Runs Test), Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test) и Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov–Smirnov Test). При корреляционном анализе учитывали критерии Спирмена и тау-Кендалла.

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании биоптатов печени было установлено, что дольковая структура органа была сохранена у всех больных. Портальные тракты были неравномерно расширены и склерозированы. У 37% больных выявлен внутриклеточный холестаз. ИГА гепатита у 56% больных соответствовал минимальной степени активности, у 41% – слабовыраженной, у 2 (3%) пациентов – умеренной и коррелировал с уровнем фиброза портальных трактов ($r=0,31$; $p=0,016$).

Пациенты с избыточной массой тела отличались от больных I группы более высокой степенью фиброза портальных трактов и ИГА гепатита, активность которого характеризовалась выраженным воспалением портальных трактов, с преобладанием перипортальных некрозов (табл. 1). У половины пациентов (48%) с избыточной массой тела ИГА гепатита превышал 4 балла, в то время как в I группе такой уровень активности определялся только у 40% больных ($p=0,045$). Печеночные синусоиды у 40% больных с нормальной массой тела сохраняли обычную форму и у 60% были умеренно расширены. Вместе с тем, у большинства пациентов II группы отмечалось умеренное (62%) или выраженное (13%) полнокровие синусоидов, и только у 25% они не отличались от обычных размеров.

Реакция микроциркуляторного русла печени не ограничивалась определенной связью с массой тела больных и различалась в зависимости от способа холецистэктомии. Так, степень полнокровия синусоидов у больных после удаления желчного пузыря из мини-доступа

была ниже ($1,57 \pm 0,30$ балла), чем на момент завершения ОХЭ ($2,03 \pm 0,09$ балла; $p=0,044$) или ЛХЭ ($1,93 \pm 0,12$ балла; $p>0,05$).

Активность гепатита среди больных с нормальной массой тела возрастала при обострении КХ и характеризовалась увеличением лимфогистиоцитарной инфильтрации портальных трактов, а также площади перипортальных и лобулярных некрозов гепатоцитов (табл. 2). Более высокий уровень фиброза паренхимы печени у пациентов с обострением холецистолитиаза сочетался с недостаточным снижением полнокровия синусоидов.

Сопоставление морфологических изменений ткани печени у больных I группы с данными биохимического анализа крови позволило установить тесную связь степени воспаления портальных трактов ($R_s=0,89$; $p=0,04$), ИГА гепатита ($R_s=0,89$; $p=0,04$) и уровня фиброза ($R_s=0,89$; $p=0,04$) с активностью АСТ. При этом средние значения активности АСТ ($19,95 \pm 4,95$ МЕ) и АЛТ ($39,80 \pm 16,69$ МЕ) у больных КХ в стадии ремиссии или обострения были одинаковыми ($24,98 \pm 4,92$ и $44,98 \pm 13,92$ МЕ соответственно).

Морфологические изменения печени у пациентов с избыточным питанием достоверно не отличались как в стадии ремиссии, так и обострения КХ (табл. 3).

Обращало на себя внимание, что среди пациентов I и II групп в сопоставимых подгруппах по фазе воспаления желчного пузыря отсутствовали статистически значимые различия между степенью выраженности воспалительно-дистрофических изменений гепатоцитов и уровнем лимфогистиоцитарной инфильтрации портальных трактов. Вместе с тем, в случаях деструктивного холецистита уровень ИГА гепатита на 40–57% превышал значения больных, оперированных в “холодном” периоде или при обострении заболевания, за счет увеличения степени воспаления портальных трактов, уровня перипортальных и лобулярных некрозов. Высокая активность сопутствующего гепатита у больных флегмонозным холециститом сочеталась с более выраженным фиброзом портальных трактов и недостоверно меньшим, по сравнению с пациентами, оперированными в стадии ремиссии или обострения КХ, полнокровием синусоидов. При этом нарушения микроциркуляции печени у больных II группы отличались от пациентов с нормальной массой тела выраженной тенденцией к застою крови в синусоидах.

При биохимическом исследовании крови больных II группы было установлено, что активность АСТ ($26,29 \pm 2,66$ МЕ) и АЛТ ($27,41 \pm 2,95$ МЕ) у пациентов КХ в стадии ремиссии была несколько ниже значений лиц, прооперированных в стадии обострения заболевания ($42,75 \pm 8,10$ и $42,14 \pm 7,22$ МЕ соответственно). Сопоставление активности трансаминаз у больных I и II групп не выявило различий в зависимости от фазы воспаления желчного пузыря. Одна-

Таблица 1

Морфологические изменения печени у больных калькулезным холециститом в зависимости от массы тела

Показатели	ИМТ менее 24,9 (n=21)	ИМТ более 25 (n=39)
Перипортальные некрозы	$1,00 \pm 0,26$	$1,28 \pm 0,24$
Воспаление портальных трактов	$1,70 \pm 0,30$	$1,96 \pm 0,18^*$
Лобулярные некрозы	$0,60 \pm 0,22$	$0,68 \pm 0,13$
ИГА гепатита	$3,40 \pm 0,60$	$3,88 \pm 0,43$
Фиброз портальных трактов	$1,33 \pm 0,14$	$1,36 \pm 0,20$
Диаметр синусоидов	$1,60 \pm 0,16$	$1,87 \pm 0,12$

Примечание: * – различие статистически значимо ($p<0,05$) по сравнению с показателями у больных с ИМТ менее 24,9 кг/м².

Таблица 2

Морфологические изменения печени у больных I группы в зависимости от фазы воспаления желчного пузыря

Показатели	Стадия ремиссии КХ (n=13)	Стадия обострения КХ (n=8)
Перипортальные некрозы	$0,66 \pm 0,33$	$1,40 \pm 0,40$
Воспаление портальных трактов	$1,66 \pm 0,66$	$2,00 \pm 0,44$
Лобулярные некрозы	$0,66 \pm 0,33$	$0,80 \pm 0,37$
ИГА гепатита	$3,00 \pm 1,00$	$4,20 \pm 0,97$
Фиброз портальных трактов	$1,00 \pm 0,10$	$1,60 \pm 0,20^*$
Диаметр синусоидов	$1,67 \pm 0,33$	$1,60 \pm 0,24$

Примечание: * – различие статистически значимо ($p<0,05$) по сравнению с показателями у больных КХ в стадии ремиссии.

Таблица 3

Морфологические изменения печени у больных II группы в зависимости от фазы воспаления желчного пузыря

Показатели	Стадия ремиссии КХ (n=22)	Стадия обострения КХ (n=14)	Деструктивный КХ (n=3)
Перипортальные некрозы	1,00±0,34	1,04±0,28	2,33±1,33
Воспаление портальных трактов	2,00±0,22	2,04±0,23	3,00±0,57
Лобулярные некрозы	0,47±0,15	0,52±0,17	1,67±0,33
ИГА гепатита	3,52±0,54*	3,61±0,42*	7,00±2,00
Фиброз портальных трактов	1,60±0,20	1,40±0,20	2,00±0,60
Диаметр синусоидов	2,18±0,13	2,00±0,13	2,00±0,01

Примечание: * – различие статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у больных деструктивным КХ.

ко уровень АСТ у больных с избыточным весом возрастал по мере увеличения степени некрозов портальных ($R_s=0,98$; $p < 0,001$) и лобулярных ($R_s=0,76$; $p=0,044$), а активность АЛТ напрямую зависела от ИГА гепатита ($R_s=0,85$; $p=0,14$) и уровня полнокровия синусоидов ($R_s=0,51$; $p=0,047$).

При морфологическом исследовании печени у всех больных калькулезным холециститом установлены признаки гепатита, наибольший уровень активности которого наблюдался у пациентов с избыточной массой тела. Ремиссия заболевания у больных с нормальным или избыточным весом характеризовалась воспалением в портальных трактах, единичными лобулярными и слабовыраженными перипортальными некрозами гепатоцитов. При обострении холецистолитиаза отмечалось прогрессирующее увеличение лимфогиоцитарной инфильтрации портальных трактов, умеренное увеличение некрозов гепатоцитов в дольках печени и по их периферии. Наиболее тяжелое воспаление в портальных трактах и высокий уровень лобулярных и перипортальных некрозов печеночных клеток наблюдались при деструктивном холецистите. Увеличение активности гепатита сопровождалось расширением зон фиброза печени и было наиболее выражено у пациентов с избыточной массой тела. Развитие фиброза печени у больных с абдоминальным ожирением обычно связывают с метаболическими нарушениями, которые обуславливают жировую дистрофию гепатоцитов, что в конечном итоге может привести к их некрозу и активации фибропластических процессов [1, 9]. По нашим данным, у больных калькулезным холециститом с избыточным весом формирование фиброза печени прогрессирует под влиянием нарушения микроциркуляции печени и воспалительно-деструктивных изменений гепатоцитов. Подтверждением этому служит установленная связь маркеров синдрома цитолиза со степенью полнокровия синусоидов, распространенностью портальных и лобулярных некрозов гепатоцитов, а также ИГА гепатита и активностью фиброза портальных трактов.

Заключение

Таким образом, у пациентов с нормальной массой тела, страдающих калькулезным холециститом, воспалительно-дистрофические изменения гепатоцитов и фиброз печени напрямую зависят от степени воспаления желчного пузыря. У пациентов с избыточным питанием патологические изменения печени более выражены как

при ремиссии, так и обострении холецистолитиаза. Следовательно, избыточный вес может служить прогностически неблагоприятным фактором течения послеоперационной реабилитации.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и правительства Пермского края (проекты РФФИ-Урал 10-04-96103).

Литература

- Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Применение эссенциале и холагогума в профилактике холелитиаза при жировом гепатозе с сопутствующим холециститом // Тер. архив. – 2005. – № 2. – С. 18–21.
- Мамакеев М.М., Ниязов Б.С., Бектуров Ж.Т. и др. Гистоморфология печени при остром калькулезном холецистите, осложненном механической желтухой // Материалы пленума правл. ассоц. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Пермь, 2001. – С. 34–35.
- Юхтин В.И., Хрипун А.И., Ракша А.П. и др. Значение морфологических изменений печени при остром обтурационном холецистите в определении хирургической тактики // Хирургия. – 1996. – № 3. – С. 53–56.
- Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Желчно-каменная болезнь. Пути решения проблемы // Тер. архив. – 2005. – № 2. – С. 5–10.
- Козлова И.В., Антонян А.А., Миронова Н.И. и др. Морфологическое состояние печени больных хроническим гепатитом на фоне хронического холецистита // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 1. – С. 10.
- Суздальцев И.В., Золотухин Т.Ф., Архипов О.И. и др. Постхолецистэктомический синдром: причины, факторы риска, современные методы диагностики и лечения: учеб. пособие. – М.: АНМИ, 2003. – 118 с.
- Серов В.В. Сравнительная морфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 36–40.
- Buchner A.M., Sonnenberg A. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97, No. 4. – P. 905–909.
- Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2010. – Vol. 39, No. 2. – P. 171–183.

Поступила 19.08.2011