

## ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

**Анисимова Е. В., Козлова И. В., Волков С. В., Розумбаева Л. П.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: anisimova\_ekaterina@list.ru*

Проведен анализ клинических, функциональных, морфологических особенностей печени при желчнокаменной болезни у пациентов на фоне различного трофологического статуса. В исследование включены 82 пациента с желчнокаменной болезнью при разных вариантах трофологического статуса. Применены клинические, инструментальные, морфологические, биохимические, иммунологические методы исследования. Определены структурные и функциональные особенности печени по данным ультразвукового, гистологического исследования. При биохимическом и гистологическом исследовании печени диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с желчнокаменной болезнью как на фоне ожирения, так и при трофологической недостаточности. Стеатоз наиболее часто верифицирован при недостаточности питания, стеатогепатит и стеатоз – на фоне ожирения. В развитии патологии печени при желчнокаменной болезни и ожирения определенную роль играет лептинорезистентность.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, ожирение, печень.

## LIVER PATHOLOGY AT DISEASES OF A BILIARY PATH

**Anisimova E. V., Kozlova I. V., Volkov S. V., Rozymbaeva L. P.**

*Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: anisimova\_ekaterina@list.ru*

The analysis of clinical, functional, morphological features of a liver is carried out at a cholelithic illness against various weight. 82 patients are included in research with a cholelithic illness at different options of violations on weight. Clinical, tool, morphological, biochemical, immunological methods of research are applied. Structural and functional features of a liver according to ultrasonography, histologic are defined. At biochemical and histologic research of a liver not alcoholic fatty illness of a liver is diagnosed for patients with a cholelithic illness both at obesity, and at low mass of a body. Steatosis is most often verified at insufficiency of a food, steatohepatitis and steatosis – at obesity. In development of pathology of a liver at a cholelithic illness and obesity a certain role is played by a leptinoreistance.

Key words: cholelithic illness, obesity, liver.

### Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) среди заболеваний органов пищеварения по распространенности, осложнениям и исходам занимает одно из основных мест [2,4]. Патогенез камнеобразования до настоящего времени изучается. Известно, что значимую роль в литогенезе играют нарушения структуры гепатоцитов и изменения энтерогепатической циркуляции компонентов желчи [10].

Анатомо-функциональные связи обуславливают частое вовлечение печени в патологический процесс при ЖКБ [5]. Отмечено, что прогрессирование дистрофических, фибротических, цирротических процессов в печени зависит от длительности холелитиаза [5,9]. Анализ клинических, функциональных, морфологических особенностей печени у пациентов с ЖКБ на фоне различного трофологического статуса не проводился.

**Цель исследования** – анализ клинических, функциональных, морфологических особенностей печени при ЖКБ на фоне различного трофологического статуса.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены пациенты с ЖКБ при разных вариантах нарушений трофологического статуса, разделенные на 3 группы: 1 группа – 35 пациентов с ЖКБ, имеющих ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ); 2 группа (группа сравнения) – 22 пациента с ЖКБ и низкой массой тела ( $ИМТ \leq 18,5 \text{ кг/м}^2$ ); 3 группа – 25 пациентов с ЖКБ и нормальной массой тела ( $ИМТ \leq 24 \text{ кг/м}^2$ ). Контрольную группу (4 группа) составили 25 практически здоровых лиц.

Критериями исключения из исследования служили тяжелые соматические заболевания в периоде декомпенсации, хронические активные инфекции (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, вирусные гепатиты), анамнестические сведения о наличии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, подтвержденных медицинской документацией, отказ больного от обследования.

В ходе исследований определены клинические особенности патологии печени при ЖКБ, выполнены антропометрия, биохимический анализ крови с определением содержания холестерина, липидного спектра. Определены структурные и функциональные особенности печени по данным УЗИ (на аппарате «LOGIQ»-9). Содержание лептина в сыворотке крови определены ИФА методом (тест-система «Diagnostics Biochem, Canada Inc.»). Материал для общеморфологического исследования печени получали интраоперационно, гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона и методом трехцветного окрашивания по Массон с анилиновым синим (набор Masson Trichrome «Bio-Optika, Италия»). Гистологическую активность стеатогепатита и степень фиброза оценивали по критериям гистологической активности и стадии фиброза, Е.М. Brunt (2002). Исследования проведены в лаборатории патоморфологии НИИ им. Д. О. Отта под руководством заслуженного деятеля науки д.м.н., профессор И. М. Кветного. Математическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета программ «EXCEL» и «STATISTICA». Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России».

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В табл. 1 представлены клинические особенности ЖКБ в зависимости от трофологического статуса. Выявлено, что у пациентов с низким ИМТ чаще отмечался абдоминальный болевой синдром, при этом преобладала постоянная ноющая боль в правом подреберье, усиливающаяся после еды. При ожирении преобладал синдром билиарной диспепсии

(горечь во рту, тошнота, тяжесть в эпигастрии). Гепатомегалия при ЖКБ, клинически отражающая вовлечение печени в патологический процесс, была выявлена у ряда лиц с различным трофологическим статусом, при этом чаще определялась у пациентов с ожирением.

**Таблица 1**

Клинико-anamnestические особенности ЖКБ при различном трофологическом статусе

Показатели	1 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> ) (n=35)	2 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ≤18,5 кг/м <sup>2</sup> ) (n=22)	3 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ≤24 кг/м <sup>2</sup> ) (n=25)
Характер абдоминальной боли:			
1) приступообразная	6 (17,1 %)	8 (36,4 %)	6 (24 %)
2) постоянная	17 (48,6 %)	14 (63,6 %)	19 (76 %)
Горечь во рту	28 (80 %) #	13 (59,1 %) #	18 (72 %)
Тошнота	25 (71,4 %) ♦	9 (40,9 %)	11 (44 %)
Рвота	15 (42,8 %) ♦	3 (13,6 %)	6 (24 %)
Желтуха	0	0	0
Зуд кожи	0	0	0
Телеангиэктазии	0	0	0
Гепатомегалия (при пальпации)	10 (28,6 %) ♦	1 (4,5 %)	0
Давность анамнеза (лет)	21±1,9 ♦	16±2,1	12±1,6

Примечание: # – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ с нормальной массой тела ( $p < 0,05$ ); ♦ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ с недостаточностью питания и дефицитом массы тела ( $p < 0,05$ ).

Анамнез по ЖКБ был более продолжительным у пациентов с ожирением и менее длительным у пациентов с нормальной и низкой массой тела.

Данные ультразвукового исследования печени представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

Данные УЗИ исследования брюшной полости при желчнокаменной болезни

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
------------	----------	----------	----------

	пациенты с ЖКБ (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> ) (n=35)	пациенты с ЖКБ (ИМТ≤18,5 кг/м <sup>2</sup> ) (n=22)	пациенты с ЖКБ (ИМТ≤24 кг/м <sup>2</sup> ) (n=25)
Увеличение: - правой доли -левой доли	5 (14,2 %) 10 (28,5 %)	3 (13,6 %) 0	0 0
Повышение эхоплотности	18 (51 %)	5 (16,7 %)	0
Кальцинаты	3 (8,5 %)	1 (4,5 %)	0
Диаметр сосудов	0	0	0
Увеличение селезенки	0	0	0
Жидкость в брюшной полости	0	0	0

По результатам УЗИ изменения структуры и размеров печени при ЖКБ обнаружены как у пациентов с ожирением, так и с низкой массой тела, при этом чаще регистрировались при ожирении. Выявление этих изменений связано с основным эхографическим признаком жировой дистрофии печени – усиление эхоструктуры в виде равномерного увеличения количества и размеров эхосигналов, что связано с отложением жира в печеночных дольках, расстояние между которыми и их размеры увеличиваются настолько, что ультразвуковые волны отражаются от них [7].

В таблице 3 представлены данные гистологического исследования гепатобиоптатов.

**Таблица 3**

Результаты морфологического исследования печени пациентов с ЖКБ

Признак	1 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> ) (n=35)	2 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ≤18,5 кг/м <sup>2</sup> ) (n=22)	3 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ≤24 кг/м <sup>2</sup> ) (n=25)
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	Абс. число (%)
Жировая инфильтрация гепатоцитов:			
- отсутствует	2 (5,7)	8 (33,3)	20 (83,3)
- крупнокапельный	26 (74,3)	12 (56,7)	5 (16,7)
- мелкокапельный	0	0	0

-смешанный	7 (20,0)	2 (10,0)	0
Гистологическая активность:			
-отсутствует	17 (48,6)	18 (83,3)	0
-минимальный НАСГ	12 (34,3)	4 (16,7)	0
-умеренный НАСГ	6 (17,1)	0	0
-выраженный НАСГ	0	0	0
Фиброз:			
-отсутствует	17 (48,6)	18 (83,3)	0
-минимальный	11 (31,4)	4 (16,7)	0
-умеренный	7 (20,0)	0	0
-выраженный	0	0	0
Вакуолоподобные ядра гепатоцитов	9 (25,7)	4 (13,3)	0
Полиморфизм ядер	30 (85,7)	26 (86,7)	5 (16,7)

У 94,3 % пациентов с ЖКБ и ожирением верифицирована неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в форме стеатоза. У 51,4 % пациентов с ЖКБ диагностирован хронический неалкогольный стеатогепатит. Фиброз печени был выражен слабо (31,4 %) случаев или умеренно (20 %). Среди пациентов с ЖКБ на фоне дефицита массы тела НАЖБП верифицирована в 66,7 % случаев, чаще встречался стеатоз (50 %), реже – стеатогепатит минимальной степени активности (16,7 %).

Таким образом, патология печени у пациентов с ЖКБ выявлялась при разных вариантах трофологического статуса и чаще у пациентов на фоне ожирения, при этом НАЖБП проявлялась стеатозом в (94,3 %) случаев, стеатогепатитом в (51,4 %) случаев.

Функциональные показатели печени при ЖКБ отражены в таблице 4.

**Таблица 4**

Функциональные пробы печени и показатели липидного спектра при ЖКБ

Показатели	1 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> ) (n=35)	2 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ≤18,5 кг/м <sup>2</sup> ) (n=22)	3 группа пациенты с ЖКБ (ИМТ≤24 кг/м <sup>2</sup> ) (n=25)	4 группа контроля (практически здоровые люди) (n=25)
Холестерин, ммоль/л	6,4±0,2 <sup>#</sup>	5,4±0,2	5,6±0,1	4,5±0,1

ТГ, ммоль/л	2,95±0,07	1,92±0,01	2,44±0,01	1,41±0,02
ЛПВП, ммоль/л	0,81±0,06	0,85±0,04	0,9±0,06	1,22±0,07
ЛПНП, ммоль/л	3,88±0,03 <sup>#</sup>	3,1±0,04	3,2±0,05	2,66±0,03
АСТ, ЕД/л	49±1 <sup>#</sup>	34±3	24±2	29±1
АЛТ, ЕД/л	56±2 <sup>#</sup>	29±2	28±2	23±1

Примечание: # – показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями у пациентов с ЖКБ с нормальной массой тела ( $p < 0,05$ ).

У всех пациентов с ЖКБ выявлено повышение в сыворотке общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение содержания липопротеидов высокой плотности, при этом самые значимые изменения отмечались при ожирении. Обнаруженный высокий уровень плазменных холестерина и триглицеридов свидетельствует о нарушениях липидного обмена. Эти изменения отражают вовлечение печени в патологический процесс, который является неотъемлемым компонентом ожирения, атеросклероза, усугубляет течение хронической патологии гепатобилиарной системы [6].

В группе пациентов с ЖКБ и ожирением выявлен синдром цитолиза. Вероятной причиной повышения уровня трансаминаз – патология перекисного окисления липидов, что является подтверждением связи жировых изменений печени и повышения печеночных ферментов, лежит в основе формирования стеатогепатита [7].

Результаты исследования содержания лептина в сыворотке крови приведены в таблице 5. Установлено, что при ЖКБ на фоне ожирения отмечается повышение уровня лептина. Этот результат во многом связан с развитием лептинорезистентности. Среди возможных причин лептинорезистентности – нарушение проницаемости для лептина гематоэнцефалического барьера, аномалии в структуре белка – носителя лептина, аномалия рецепторов лептина [1]. Очевидно, в основе лептинорезистентности при ЖКБ и ожирении лежат и структурные изменения гепатоцитов. При гистологической недостаточности установлено незначительное повышение уровня лептина в сыворотке крови, что отражает его физиологическую функцию [3].

**Таблица 5**

Содержание лептина в сыворотке крови при ЖКБ

Лабораторные	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
--------------	----------	----------	----------	----------

показатели	пациенты с ЖКБ (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> ) (n=35)	пациенты с ЖКБ (ИМТ≤18,5 кг/м <sup>2</sup> ) (n=22)	пациенты с ЖКБ (ИМТ≤24 кг/м <sup>2</sup> ) (n=25)	контроля (практически здоровые люди) (n=25)
Содержание лептина в сыворотке крови, нм/мл	76,16±2,24*#♦	27,35±1,1*#	18,68±1,11	18,29±1,19

Примечание: \* – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц ( $p<0,05$ ); # – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с ЖКБ с нормальной массой тела; ♦ – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с недостаточностью питания и дефицитом массы тела( $p<0,05$ ).

Таким образом, дислипидемия, цитолиз, лептинорезистентность отражают нарушения функций печени. Лептинорезистентность усугубляет ожирение и дислипидемию, что ведет к еще большему нарушению кооперативного взаимодействия гепатоцитов и адипоцитов, формированию жировых изменений печени.

**Выводы.** 1. Клинически и по данным ультразвукового исследования изменения размеров и структуры печени при желчнокаменной болезни обнаружены как у пациентов с ожирением, так и с низкой массой тела, при этом чаще – при ожирении. 2. По данным гепатобиопсии, неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у значительного числа пациентов с ЖКБ как при ожирении, так и при трофологической недостаточности. 3. При ЖКБ выявлены изменения липидного спектра и цитолитический синдром; при ожирении отмечались наиболее выраженные изменения функциональные проб. 4. Концентрация лептина в сыворотке крови существенно повышена у пациентов с желчнокаменной болезнью на фоне ожирения; эти изменения не сопровождаются уменьшением употребления пищи, что косвенно свидетельствует о развитии при билиарной патологии лептинорезистентности.

### Список литературы

1.Звенигородская Л. А. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом / Л. А. Звенигородская, Т. В. Кучеренко // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2007. – Т.1. – С. 24-27.

2. Лазебник Л. Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы / Л. Б. Лазебник, А. А. Ильченко // Тер. архив. – 2005. – №2. – С.5-10.
3. Манцорос Х. С. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека / Х. С. Манцорос // Международный журнал мед. практики. – 2000. – №9. – С.57-67.
4. Мараховский Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю. Х. Мараховский // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – №1. – С. 81-91.
5. Савельев В. С., Петухов В. А. Холестероз желчного пузыря. – М.: ВЕДИ, 2002. – С.192.
6. Савельев В. С., Петухов В. А.. Липидный дистресс-синдром. – М. Макс Пресс, 2010. – С 16-18.
7. Ткач С. М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоровье Украина. – 2009. – № 1. – С. 63-65.
8. Тучина Л. М. Эпидемиология заболеваний печени и желчевыводящих путей у населения Москвы / Л. М. Тучина, Л. Г. Жук, Г. Г. Порошенко // Рос. гастроэнтерол. журнал. – 2001. – №1. – С.5-9.
9. Adams L. A., Talwalkar J. A. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – 40. – pp. 34-38.
10. Erlinger, S. Gallstones in obesity and weight loss / S. Erlinger // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol.12, N12. – P.1347-1352.

**Рецензенты:**

Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по науке ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.

Трубецков Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе ФБУН «Саратовский НИИ сельской гигиены» Роспотребнадзора, г.Саратов.