

УДК 616.36-004.2-003.828-07

Возможности диагностики фиброза при неалкогольном стеатогепатите

Т.А. Цапьяк, И.Л. Кляритская, Н.Ю. Новиков

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Ключевые слова: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, морфология печени, метацетиновый дыхательный тест

История изучения неалкогольной жировой болезни печени началась с лотым стандартом верификации НАСГ, в ческого исследования печени является определением типа стеатоза. На сегодняш-

Табл. 1

Критерии оценки гистологической активности НАСГ, Brunt E. (1999, 2002)

степень	стеатоз	Баллонная дистрофия	воспаление
1 (мягкий НАСГ)	≤ 33 - 66%; крупнокапельный	минимальная, в 3 зоне ацинуса	лобулярное - рассеяная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами портальное - отсутствует или минимальное
2 (умеренный НАСГ)	>33 - 66%; крупно - и мелкокапельный	умеренная, в 3 зоне ацинуса	лобулярное - умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами* портальное - отсутствует или мягкое, умеренное
3 (тяжелый НАСГ)	>66% (3 зона или панацинарно); крупно - и мелкокапельный	доминирует в 3 зоне ацинуса, представлена панацинарно	лобулярное - выраженная рассеянная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами** портальное - мягкое, умеренное, не активнее лобулярного

* - может присутствовать без сочетания с баллонной дистрофией гепатоцитов и/или перипортальным фиброзом
** - максимально выражено в 3 зоне ацинуса, наряду с баллонной дистрофией и перисинусоидальным фиброзом

морфологического описания жировой инфильтрации печени у пациентов не употреблявших алкоголь в токсических дозах. Именно сочетание признаков жировой дистрофии с лобулярным воспалением в ткани печени и отсутствие алкогольного анамнеза определило термин «неалкогольный стеатогепатит». Несмотря на более чем 25-летнюю историю изучения этой патологии, в вопросах диагностики и лечебной тактики остаются темные пятна. Самостоятельность этой нозологической единицы хронического диффузного заболевания печени не вызывает сомнений. Вместе с тем, основным критерием диагностики НАСГ остается исключение других причин воспаления печени. В связи с этим, данные исследования биоптатов печени и сегодня остаются зо-

сывороточных трансаминаз не коррелирует с гистологической активностью. Основным обоснованием морфологического анализа является своевременная диагностика стадий фиброза. Сегодня доказательно подвергнута сомнению концепция «доброкачественного течения» стеатоза печени. У 20-37% больных НАСГ формируется выраженный фиброз (в том числе у 30-40% при первичном обследовании) и в последующие 20 лет у каждого пятого пациента сформируется цирроз печени с явлениями печеночно-клеточной недостаточности. Среди всех криптогенных циррозов на долю неалкогольного стеатогепатита, в качестве вероятного этиологического фактора, приходится до 80%.

Еще одной значимой целью гистологи-

ний день изучены и широко описаны макро- и микровезикулярный стеатозы. Однако наиболее характерным и, вместе с тем, ассоциированным с доброкачественным течением является именно крупнокапельное ожирение централобулярно расположенных гепатоцитов. Морфологически этот вид жировой дистрофии характеризуется наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. Именно такая характеристика в сочетании с лобулярным или портальным воспалением, при наличии или отсутствии гиалиновых телец Маллори, признаками фиброза или цирроза, дегенерации и баллонной дистрофии гепатоцитов, положены в основу диагностических критериев НАСГ по E. Powell и соавт.

Мелкокапельное ожирение как самостоятельная форма встречается реже и определяет неблагоприятный прогноз, ассоциированный с печеночной недостаточностью, энцефалопатией, комой и смертью больных. Выявление этого вида дистрофии гепатоцитов подвергает сомнению диагноз жировой болезни печени

Критерии оценки стадии фиброза при НАСГ, Brunt E. (1999, 2002)

1 стадия	Перисинусоидальный / перипортальный фиброз в 3 зоне ацинуса, очаговый или распространенный
2 стадия	Присоединение очагового или распространенного перипортального фиброза
3 стадия	Образование порто-центрального септа
4 стадия	Цирротическая трансформация (образование ложных долек)

Табл. 2

Диагностические параметры ¹³C-метацетинового дыхательного теста

Кумулятивная доза ¹³ C	Интерпретация
20-35 ‰	Сохраненная детоксикационная функция печени
10-20 ‰	Умеренное снижение детоксикационной функции печени без цирротических изменений при массе функционирующих гепатоцитов 50-100%
2-10 ‰	Выраженное снижение детоксикационной функции печени с цирротическими изменениями при массе функционирующих гепатоцитов 20-50%
< 2 ‰	Тяжелое нарушение детоксической функции печени с цирротическими изменениями при массе функционирующих гепатоцитов менее 20%

Цель исследования

и требует тщательного дифференциального поиска этиологии диффузного заболевания печени.

В ряде случаев морфологически могут выявляться оба вида стеатоза и в этом случае именно мелкокапельное ожирение определит течение и прогрессирование заболевания печени.

Для оценки степени гистологической активности и фиброза используется шкала Brunt E. (Табл. 1, 2).

Следует отметить, что морфологические критерии оценки были положены в основу клинико-морфологической клас-

сификации НАСГ Ju. Ludwig (2000г.):

1. Макровезикулярная жировая печень, без фиброза с минимальными воспалительными изменениями. Характерно не прогрессирующее течение болезни.
2. Макровезикулярная жировая печень с умеренными центролобулярными смешанными воспалительными инфильтратами, в 3-й зоне – умеренный фиброз. Медленное прогрессирование болезни может в части случаев привести к стеатогенному циррозу.
3. Жировая печень с развитием субмассивных по типу центрально-центральных мостовидных некрозов со смешанными воспалительными инфильтратами. Эти сравнительно редкие формы могут вести к печеночной недостаточности и смерти в течение нескольких месяцев.
Пункционная биопсия печени и сегодня остаётся «золотым» стандартом в диагностике многих хронических диффузных заболеваний печени, однако, её проведение пациентам в нашей стране не вошло в рутинную практику и остается приоритетом специализированных клиник. По-видимому, имеет место ряд объективных факторов, затрудняющих широкое распространение этого метода исследования. Сама процедура связана с риском осложнений (включая боль, кровотечение, перфорацию других органов), что вызывает страх и беспокойство пациентов, а также значительно повышает стоимость медицинского обслуживания. Не мало важными являются технические трудности – возможна ошибка при взятии образца ткани, требуются специальные навыки для интерпретации гистопатологических изменений.

Это привело к поиску альтернативных неинвазивных средств получения информации о распространенности фиброза печени. На сегодняшний день существуют несколько таких методов – это оценка сыровоточных маркеров фиброза, эластография и ¹³C- метацетиновый дыхательный тест. Опыт применения сыровоточных маркеров определил их информативность двух крайних состояний в спектре фиброза (минимальный фиброз и цирроз) и меньшую значимость для оценки умеренного фиброза или для наблюдения за прогрессией фиброза (8). Недавно разработанный метод эластографии, использующий ультразвуковые и низкочастотные волны для оценки эластичности печени, увеличил возможности определения тяжести фиброза без проведения биопсии печени, особенно в комбинации с сыровоточными маркерами. Однако, его использование в диагностике НАЖБП ограничено из-за высокой частоты ошибок у пациентов с ожирением (9-10).

¹³C-метацетиновый дыхательный тест является действенным, неинвазивным и динамическим количественным тестом для идентификации развития «жирной печени» с соответствующим ухудшением транспортной функции печени и её метаболической емкости (7).

Материал и методы

В течение 2005-2008гг. 34 пациентам с неалкогольным стеатогепатитом проведена чрескожная пункционная биопсия печени под контролем УЗИ и ¹³C-метацетиновый дыхательный тест. Клинический диагноз неалкогольного стеатогепатита устанавливался на основании анамнестических данных, результатах лабораторных и ультразвуковых исследований, в том числе путем исключения вирусных, алкогольных, аутоиммунных и наследственных заболеваний печени. Всем пациентам диагноз был установлен впервые, какой - либо гепатотропной терапии до проведения исследований пациенты не получали.

Результаты гистологического исследования печени оценивались по шкале Brunt E. (1999, 2002). Анализ дыхательных проб проводился на инфракрасном изотопном спектрометре IRIS. В Табл. 3 представлена интерпретация результатов метацетинового теста.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета «Анализ данных» Excel – 2007.

Результаты исследования

Результаты морфологической оценки печени представлены в Табл. 4 и 5.

По результатам морфологического исследования печени у 8 пациентов признаков фиброза печени выявлено не было, у 2 пациентов определялись гистологические признаки цирроза печени.

Результаты ¹³C-метацетинового дыхательного теста в группах с различными степенью гистологической активности и стадиями фиброза распределились следующим образом (см. Табл. 6, 7).

По данным статистического анализа, результаты ¹³C-МДТ не имеют корреляционной связи с индексом гистологической активности (ρ = - 0,2).

Тесная отрицательная корреляционная связь установлена между отсутствием и индексом фиброза по шкале Brunt E. и результатами ¹³C-МДТ (ρ = - 0,8).

Таким образом результаты нашего исследования позволили доказать, что ¹³C-

Табл. 4
Результаты гистологического исследования биоптатов печени с оценкой степени гистологической активности

Пол	Степень гистологической активности		
	I	II	III
Муж. (n=19)	7	7	5
Жен. (n=15)	5	8	2

Табл. 5
Результаты гистологического исследования биоптатов печени с оценкой стадии фиброза

Пол	Фиброз отсутствует	Стадии фиброза			
		I	II	III	IV
Муж. (n=19)	4	5	5	3	2
Жен. (n=15)	4	2	4	5	0

Табл. 6
Результаты ¹³C-метацетинового дыхательного теста в группах пациентов с различной степенью гистологической активности НАСГ

Кол-во пациентов	Степень гистологической активности	Результат ¹³ C МДТ
10	мягкий НАСГ	18,9
14	умеренный НАСГ	24,1
10	тяжелый НАСГ	23,5

метацетиновый дыхательный тест может быть использован для определения прогноза и выбора тактики (длительности) и контроля эффективности терапии в зависимости от морфологических изменений в печени, соответствующие продвинутой формы НАЖБП.

Табл. 7

Результаты ^{13}C -метацетинового дыхательного теста в группах пациентов с различной стадией фиброза

Кол-во пациентов	Фиброз	Результат ^{13}C МДТ
8	отсутствует	34,3 %
7	I ст.	27,2 %
9	II ст.	18,7 %
8	III ст.	14,1 %
2	IV ст.	9,09 %

Выводы

1. Результаты ^{13}C -метацетинового ды-

хательного теста имеют статистически тесную отрицательную корреляцию со стадией фиброза по результатам биопсии печени.

2. ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест должен быть использован в качестве неинвазивного метода определения более тяжелой формы НАЖБП на стадии фиброза печени.

Литература

1. С.Н. Мехтiev, В.Б. Гринеvич, Ю.А. Крaвчук, А.В. Брацeнкова Неaлкогольная жиpовая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение.—Лечащий врач.—2008.—№2.—С. 29-37
2. С.М. Ткач Современные подходы к диагностике и лечению стеатогепатитов.—Сучасна гастроентерологія.—2007.—№6.—С.25-28
3. О.Я. Бабак Проблема фиброгенеза неaлкогольной жиpовой болезни печени.—Сучасна гастроентерологія.—2007.—№4.—С.4-10

4. Г.А. Фадееvко, Н.А. Крaвченко Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики.—Сучасна гастроентерологія.—2006.—№1.—С.8-12

5. П.О. Богомaлов, Ю.О. Шулькеvо Неaлкогольная жиpовая болезнь печени: стеатоз и неaлкогольный стеатогепатит.—Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.—2004.—№3.—С.20-26

6. С.А. Подымова Жиpовой гепатоз. Неaлкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении).—Терапевтический архив.—2006.—№4.—С.32-38

7. С.П. Рапоpорт, Н.А. Шубина, Н.В. Семенова ^{13}C -метацетиновый дыxательный тест в практике гастроэнтеролога.—Медпрактика-М, 2007.—135с.

8. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. HEPATOLOGY 2006; 43 (Suppl): S113-S120

9. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. HEPATOLOGY 2008;47:380-384.

10. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. HEPATOLOGY 2008;47:592-595.

Можливість діагностики фіброза при неaлкогольному стеатогепатиті

Т.А. Цап'як, І.Л. Кляритська, Н.Ю. Новіков

У статті відображені сучасні погляди на особливості морфологічної діагностики неaлкогольного стеатогепатиту, а також можливість використання ^{13}C -метацетинового дихального тесту у алгоритмах ведення цієї категорії пацієнтів.

Facilities of diagnostics of fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis

Т.А. Tsapyak, I.L. Klyarits'ka, N.Y. Novikov

The modern view on features of morphological diagnostics of non-alcoholic steatohepatitis and ability of usage of ^{13}C -metacetin breath test in algorithms of management of this category of patients are presented in the article.