

УДК 616.33/.34:616.379-008

**О.Є. Мандрик, В.Ю. Дрозд, Г.І. Шумко, О.С. Воевідка**

*Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб  
(зав. – проф. О.С. Хухліна) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

## **МОРФОЛОГІЧІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ**

**Резюме.** У статті встановлено та описано патогенетичні та морфологічні особливості розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння та гіпертонічної хвороби (ГХ) II ст. Отримані дані вказують на те, що за коморбідності ожиріння та неалкогольного стеатогепатиту із ГХ II стадії зростає ступінь стеатозу (площа гепатоцитів, уражених жировою дистрофією), ступінь балонної, гіаліново-краплинної дистрофії, дистрофічні зміни із централобулярної ділянки (З) заглиблюються в середину часточки з розвитком панацинарного ураження та залученням ділянки 1. Перебіг НАСГ із ГХ II стадії характеризується вірогідно вищою частотою виникнення та інтенсивністю клінічних синдромів, ступенем біохімічної та гістологічної активності, що призводить до прогресування фібротичних змін у печінці F2-F3. на прогресування фібротичних змін у печінці F2-F3.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром.

Актуальною проблемою сьогодення є метаболічний синдром, провідним гепатологічним проявом якого є неалкогольна жирова хвороба печінки, яка хоч і не є фатальним ускладненням, проте істотно змінює якість життя хворих, призводить до персистуючого порушення процесів дезінтоксикації у печінці, енергетичного забезпечення та порушення всіх видів обміну. Проведені наукові дослідження свідчать, що жирове переродження печінки будь-якої етіології збільшує ризик серцево-судинних захворювань та сприяє їх прогресуванню [1-5]. Тому актуальним є вивчення патогенетичних механізмів розвитку неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння і гіпертонічної хвороби з обґрунтуванням ефективних способів лікування та профілактики.

**Мета дослідження:** встановити патогенетичні та морфологічні особливості розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння і гіпертонічної хвороби (ГХ).

**Матеріал і методи.** Проведено патоморфологічне дослідження та 35 біоптатів печінки, що були отримані шляхом через шкірної пункційної чи лапароскопічної прицільної біопсії. Всі досліджені випадки були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло 18 біоптатів печінки хворих на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня, до іншої – 17 біоптатів печінки хворих на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня із ГХ II стадії.

*Матеріал фіксували 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, після чого проводили зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при температурі 64°C. На санному мікромомі робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5,0 мкм. Після депарафінізації зрізів виконували забарвлення гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), пікрофуксином за Van Gieson (для забарвлення колагенових зрілих волокон) з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгера.*

*Цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів отримували за допомогою цифрового фотокамери-окуляра DCM-900 (USB2/0) CMOS chip при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від цілей аналізу. З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних та гістохімічних препаратах. Морфометричні дослідження проводили з використанням ліцензійної копії комп'ютерної програми GNU Graphics Image Manipulation Program (GIMP 2.82, 2012). Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням програми PAST 2.15 (2012, freeware).*

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відповідно з міжнародними стандартами, у всьому світі використовується система оцінки морфологічних змін печінки по шкалі METAVIR

© Мандрик О.Є., Дрозд В.Ю., Шумко Г.І., Воевідка О.С., 2014

[6], яка дозволяє визначити активність процесу, стадії фіброзу та стеатозу. Більшість спеціалістів надає перевагу напівкількісним методам оцінки активності та стадії гепатиту, які були розроблені R.G. Knodell [et al.]. у 1981 році, коли застосовується стандартизована бальна системи оцінки вираженості жирової дегенерації печінки за E.M. Brunt et all. (1999). Ці методи отримали визнання у спеціалістів морфологів, не дивлячись на те, що названі методи не дають повного опису процесу та не зовсім точні в оцінці гістологічних характеристик біоптатів тканини печінки (C.P. Day, 2002). Згідно стандартизації, здійсненої в Національному інституті здоров'я США (1998 р.), морфологічними критеріями стеатогепатиту визнані

наступні:

1. жирова інфільтрація печінки більше 2-5% з внутрішньоклітинними включеннями жиру з зміщенням ядра до периферії клітин та переважною локалізацією в 3-й ділянці ацинуса;
2. балонна дистрофія гепатоцитів;
3. перевага лобулярного запалення над порталним з поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарми, перисинусоїдальний фіброз в 3-й ділянці ацинуса.

Результати оцінки активності НАСГ на тлі ожиріння I ступеня та ГХ II стадії приведені в таблиці.

Оцінка частки паренхіми печінки з проявами жирової дистрофії гепатоцитів виявила у хворих

Таблиця 1

**Частота виявлення та інтенсивність основних морфологічних критеріїв стеатогепатиту (в балах) за показниками патоморфологічного дослідження тканини печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння I ступеня залежно від наявності артеріальної гіпертензії**

Морфологічний критерій	Шкала (бали)	Групи обстежених хворих			
		Перша група НАСГ на тлі ожиріння I ст. n=18		Друга група НАСГ на тлі ожиріння I ст. із ГХ II ст. n=17	
		Кількість випадків	%	Кількість випадків	%
<b>Стеатоз гепатоцитів</b>					
<b>Ступень залучення паренхіми печінки</b>					
<5%	0	-	0	-	0
5-33%	1	2	11,1	-	0
33-66%	2	9	50,0	6	35,3
>66%	3	7	38,9	11	64,7
<b>Локалізація стеатозу</b>					
Зона 3	1	14	77,8	8	47,1
Зона I	2	-	0	1	5,8
Панацинарно	3	4	22,2	8	47,1
<b>Мікроезичулярний стеатоз</b>					
Відсутній	0	15	83,3	10	58,8
Присутній	1	3	16,7	7	41,2
<b>Запалення</b>					
<b>Лобулярне запалення</b>					
Немає вогнищ запалення	0	-	0	-	0
<2 фокусів у полі зору при збільшенні 200	1	9	50,0	5	29,4
2-4 фокуса у полі зору при збільшенні 200	2	7	38,9	8	47,1
>4 фокусів у полі зору при збільшенні 200	3	2	11,1	4	23,5
<b>Мікрогранульоми (малі агрегати макрофагів)</b>					
Відсутні	0	10	55,6	6	35,3
Присутні	1	8	44,4	11	64,7
<b>Великі ліпогранульоми</b>					
Відсутні	0	16	88,9	13	76,5
Присутні	1	2	11,1	4	23,5
<b>Портальне запалення</b>					
Відсутнє або мінімальне	0	11	61,1	7	41,2
Помірне або значне	1	7	38,9	10	58,8
<b>Ураження гепатоцитів</b>					
<b>Балонна дистрофія (гідропічна, гіаліново-краплинна)</b>					
Відсутня	0	-	0	-	0
Поодинокі клітини з дистрофією	1	11	61,1	7	41,2
Множинні клітини з дистрофією	2	7	38,9	10	58,8
<b>Ацидофільні тілця</b>					

<i>Відсутні або рідкісні</i>	0	15	83,3	13	76,5
<i>Множинні</i>	1	3	16,7	4	23,5
<b>Пігментовані макрофаги</b>					
<i>Відсутні або рідкісні</i>	0	16	88,9	14	82,4
<i>Множинні</i>	1	2	11,1	3	17,6
<b>Клітини з мегамітохондріями</b>					
<i>Відсутні або рідкісні</i>	0	17	94,4	15	88,2
<i>Множинні</i>	1	1	5,6	2	11,8
<b>Тільця Меллорі</b>					
<i>Відсутні або рідкісні</i>	0	17	94,4	13	76,5
<i>Множинні</i>	1	1	5,6	4	23,5
<b>Глікогенізовані ядра</b>					
<i>Відсутні або рідкісні</i>	0	12	66,7	7	41,2
<i>Множинні</i>	1	6	33,3	10	58,8
<b>Фіброз печінки (стадія)</b>					
<i>Відсутній</i>	0	2	11,1	-	0
<i>Перисинусоїдальний або перипортальний</i>	1				
<i>М'який, зона 3, перисинусоїдальний</i>	1A	5	27,7	1	5,9
<i>Помірний, зона 3, перисинусоїдальний</i>	1B	3	16,7	4	23,5
<i>Портальний або перипортальний</i>	1C	3	16,7	3	17,6
<i>Перисинусоїдальний та портальний/ перипортальний</i>	2	3	16,7	5	29,5
<i>Септальний, мостоподібний</i>	3	2	11,1	4	23,5
<i>Цироз</i>	4	-	0	-	0

1-ї групи: мінімальний ступінь стеатозу печінки у 11,1% випадків (рис. 1), помірний ступінь – 50,0 % випадків, високий – у 38,9% випадків. У хворих 2-ї групи мінімальний ступінь стеатозу не було встановлено у жодному випадку, помірний – у 35,3% (рис. 2), високий – у 64,7% випадків (рис. 3), що свідчить про переважання площі гепатоцитів, уражених стеатозом, у хворих за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння I ступеня та ГХ II ст.

За переважною локалізацією стеатозу в ділянках печінкової часточки у 1-й групі у 77,8% стеатоз локалізувався центрлобулярно, тобто у ділянці 3, жирова дистрофія гепатоцитів ділянки 1 не була встановлена, а панацінарний стеатоз спостерігали у 22,2% хворих, у 2-й групі – дане

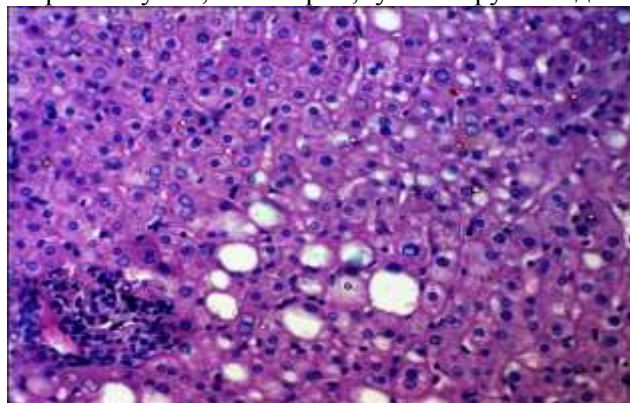


Рис. 1. Неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I ступеня. Макровезикулярна жирова дистрофія гепатоцитів (біля 5% площі) – S1 по шкалі METAVIR. Портальний тип запалення. Запальні інфільтрати побудовані переважно з лімфоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.20х. Ок.15х.

співвідношення становило: 47,1%, 5,8% та 47,1%. У всіх випадках переважав макровезикулярний тип стеатозу печінки (100,0%), який характеризувався наявністю великих поодиноких ліпідних крапель, “пустих” вакуолей у цитоплазмі гепатоцитів із зсувом ядра до периферії клітини (див. рис. 1). Наявність мікровезикулярного (безліч дрібних ліпідних крапель у гепатоцитах із центральним розташуванням ядер) (див. рис. 2) та змішаного (макро- та мікровезикулярного) стеатозу печінки (див. рис. 3) спостерігали у 16,7% хворих 1-ї групи і значно частіше (41,2%) у хворих 2-ї групи. Стеатоз змішаного типу характеризувався як мікровезикулярний, оскільки останній більш несприятливий.

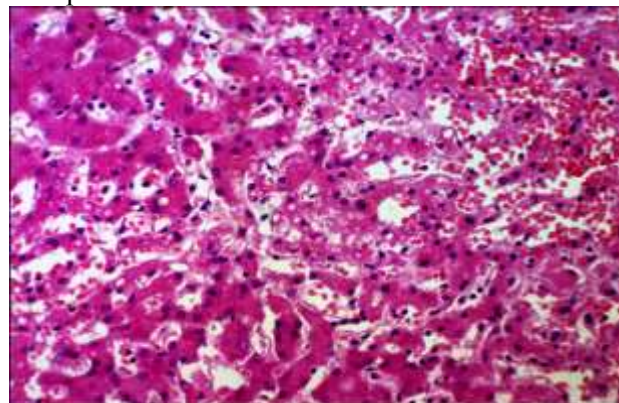


Рис. 2. Неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I ступеня із гіпертонічною хворобою II стадії. Мікровезикулярна жирова дистрофія гепатоцитів (біля 20% площі) – S2 по шкалі METAVIR. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.20х. Ок.15х.



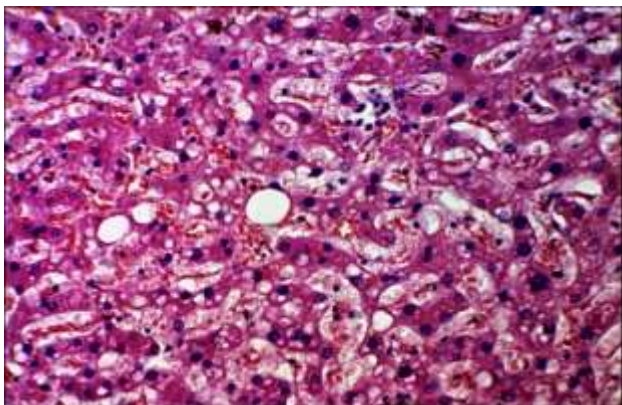


Рис. 3. Неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I ступеня із гіпертонічною хворобою II стадії. Змішаний (макро- та мікроевезикулярний) стеатоз, що охоплює біля 50% площі – S3 по шкалі METAVIR. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Об.20х. Ок.15х.

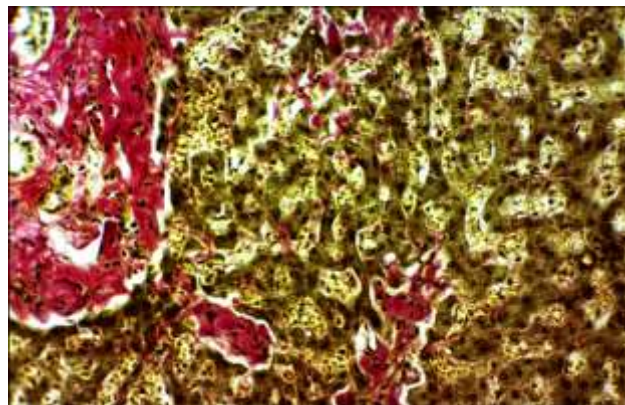


Рис. 4. Неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння I ступеня із гіпертонічною хворобою II стадії. Портальний та перисинусоїдальний фіброз з тенденцією до формування септ (2-3 стадія). Забарвлення пікрофуксином за Van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксилином Вейгерта. Мікрофотографія. Об.20х. Ок.10х.

Гідропічна, балонна та гіаліново-краплинна дистрофія у хворих на НАСГ 1-ї групи не була встановлена у 0% випадків, у 61,1% – виявили дистрофію 1 ступеня (наявність поодиноких гепатоцитів з ознаками дистрофії) і у 38,9% – дистрофію 2 ступеня (наявність множинних гепатоцитів з ознаками дистрофії). У хворих на НАСГ 2-ї групи – дистрофію 1 ступеня встановили у 41,2%, 2 ступеня – у 58,8%. Ацидофільні тілця в гепатоцитах були виявлені у 16,7% хворих 1-ї групи і дещо частіше (23,5%) у хворих 2-ї групи. Також у хворих 2-ї групи частіше виявляли пігментовані макрофаги: у 17,6% випадків проти 11,1% у хворих 1-ї групи. Мегамітохондрії в гепатоцитах, які свідчать про напруження енергетичного обміну в клітині, було виявлено у 11,8% хворих 2-ї та 5,6% випадків 1-ї груп спостереження. Із значно більшою частотою було встановлено наявність гіалінових тілець Меллорі (еозино- та фуксинофільні включення в цитоплазмі гепатоцитів у вигляді сіточки або брилок неправильної форми) у хворих 2-ї групи – 23,5% випадків проти 5,6% у 1-й групі. Переважала також частота виявлення гепатоцитів із глікогенозисованими ядрами у хворих 2-ї групи: 58,8% проти 33,3%.

Слід зазначити, що гістологічний індекс запалення також переважав у хворих 2-ї групи. Так, інтенсивність часточкового запалення (центролобулярних некрозів) за кількістю фокусів запальної інфільтрації у полі зору при збільшенні 200 у 1-й групі становила: мінімальний ступінь – у 50,0% випадків, помірний – у 37,9%, високий – у 11,1%. У хворих 2-ї групи дане співвідношення виявлено в 29,4%, 47,1%, 23,5% відповідно. Запальний інфільтрат складався з лімфоцитів, мононуклеарних клітини, серед яких переважали нейтрофіли. За частотою виявлення мікрогранульом у бі-

оптатах також переважали показники у пацієнтів 2-ї групи: відповідно 64,7% проти 44,4% у 1-й групі. Наявність великих ліпогранульом була встановлена у 23,5% хворих 2-ї групи та 11,1% хворих 1-ї групи. Водночас, у 58,8% хворих 2-ї групи, поряд із центролобулярними некрозами, було встановлено портальний тип запалення, що істотно переважало частоту виявлення некрозів у портальних трактах у хворих 1-ї групі (38,9%).

Аналіз фібротичних змін у печінкових біоптатах хворих на НАСГ 1-ї групи 0 стадію фіброзу виявив у 2 хворих (11,1%), 1 стадію фіброзу, зокрема, 1А стадію (м'який перисинусоїдальний фіброз 3 ділянки) встановлено у 5 випадках (27,7%), 1В стадію (помірний перисинусоїдальний фіброз ділянки 3) виявили у 3 випадках (16,7%), 1С стадію (портальний фіброз) був зареєстрований у 3 хворих (16,7%). 2 стадію фіброзу (комбінація перисинусоїдального із портальним фіброзом) встановлено у 3 випадках (16,7%) і в 2 випадках (11,1%) – 3 стадію фіброзу печінки (мостоподібні септи). У хворих на НАСГ із ГХ II стадії було встановлено відсутність 0 стадії фіброзу, натомість переважав фіброз 1В (23,5%), 2 (29,5%) та 3 стадій (23,5%) (рис. 4), циротична перебудова печінкової тканини (4 стадія) встановлена не була.

**Висновки.** 1. За коморбідності ожиріння та неалкогольного стеатогепатиту із гіпертонічною хворобою II стадії зростає ступінь стеатозу (площа гепатоцитів, уражених жировою дистрофією), ступінь балонної, гіаліново-краплинної дистрофії, дистрофічні зміни із центролобулярної ділянки (3) заглиблюються в середину часточки з розвитком панацинарного ураження та залученням ділянки 1. 2. Перебіг НАСГ із ГХ II стадії характеризується

вірогідно вищою частотою виникнення та інтенсивністю клінічних синдромів, ступенем біохімічної та гістологічної активності, що призводить до прогресування фібротичних змін у печінці F2-F3.

**Перспективи наукового пошуку.** Дослідження інтенсивності процесів апоптозу та проліферації гепатоцитів у хворих на неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та гіпертонічної хвороби.

#### Список використаної літератури

1. Аль Нахари М.А. Клинико-морфологическая характеристика жировой болезни печени невирусной этиологии: автореф. ... дис. канд. мед. / М.А. Аль Нахари. – СПб., 2007. – 17 с.
2. Zandbergen F. PPARalpha in atherosclerosis and inflammation / F. Zandbergen, J. Plutzky // *Biochim Biophys Acta*. – 2007. – Vol. 1771(8). – P. 972-82.
3. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.Ю. Коломосць. – Чернівці, 2008. – 320 с.
4. Серов В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В.В. Серов, К.В. Лапиш. – М.: Медицина, 1989. – 336 с.
5. Туманский В.А. Селективная гибель специализированных клеток / В.А. Туманский // *Патология*. – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 10-18.
6. Bedossa P. Algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C/ The METAVIR Cooperative Study Group / P. Bedossa, T. Poynard // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 289-293.

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II СТАДИИ

**Резюме.** В статье установлено и описано патогенетические и морфологические особенности развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) на фоне ожирения и гипертонической болезни (ГБ) II ст. Полученные данные указывают на то, что за коморбидности ожирения и неалкогольного стеатогепатита с ГБ II стадии возрастает степень стеатоза (площадь гепатоцитов, пораженных жировой дистрофией), степень баллонной, гиалиново-капельной дистрофии, дистрофические изменения с центрoлoбулярного участка (3) углубляются внутрь дольки с развитием панацинарного поражения и привлечением участка 1. Течение НАСГ с ГБ II стадии характеризуется достоверно более высокой частотой возникновения и интенсивности клинических синдромов, степенью биохимической и гистологической активности, что приводит к прогрессированию фибротичних изменений в печени F2-F3.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, метаболический синдром.

#### MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE LIVER IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC LIVER DISEASE AGAINST THE GROUND OF OBESEITY AND II STAGE ESSENTIAL HYPERTENSION

**Abstract.** The article identified and described pathogenetic and morphological features of the development of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) against the ground of obesity and essential hypertension (HP) II s. The data received are indicative of the fact that with comorbid obesity and NASH with HP stage II the degree of steatosis (area of hepatocytes affected by steatosis), the degree of balloon, hyaline droplet degeneration, degenerative changes of the central lobular area (3) increase, segments penetrate inside with development of panacinar damage and involvement of area 1. The course of NASH with HP II stage are characterized by significantly higher frequency of occurrence and intensity of clinical syndromes, the degree of biochemical and histological activity leading to the progression of fibrotic changes in the liver F2-F3.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, hypertension, metabolic syndrome.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 20.02.2014 р.  
Рецензент – проф. Федів О.І. (Чернівці)