

## ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

О.С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

**Ключові слова:** алкогольний, неалкогольний стеатоз печінки, стеатогепатит, цукровий діабет, фіброз печінки, інсулінорезистентність.

Протягом багатьох десятиліть клініцисти не розглядали фіброз печінки як клінічно значущий етап еволюції хронічного гепатиту, роблячи акцент у веденні хворих на ступінь вияву головних клінічних та біохімічних синдромів [12]. Досягнення теоретичної та практичної гепатології сприяли визнанню провідної ролі системи сполучної тканини у патогенезі хронізації та прогресування захворювань печінки [5, 6]. Фіброз печінки традиційно розглядають як прогресуючий патологічний процес, що охоплює численні клітинні та молекулярні механізми, котрі призводять до нагромадження надлишку вуглеводно-протеїнових компонентів матрикса в позаклітинному просторі (ПКМ). Якщо цей процес супроводжується неефективною резорбцією сполучної тканини, а також надмірною регенерацією та репарацією, він призводить до спотворення архітекtonіки печінки і зрештою — до цирозу [1, 4]. Деякі вчені описали молекулярні механізми фіброзу, особливості його клінічного розвитку та морфологічних змін при хронічному гепатиті й цирозі печінки різної етіології [4, 5, 12]. Науковці шукають достовірні біохімічні маркери інтенсивності фіброзотворення [3, 6, 11, 12].

«Золотим стандартом» діагностики фіброзу сьогодні є прижиттєва біопсія печінки із морфологічним дослідженням біоптатів та оцінкою стадій фіброзу за однією зі шкал [1, 11]. Відомо, що у затвердженій на Всесвітньому конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994) Міжнародній класифікації хронічного гепатиту немає рубрики «Хронічний алкогольний гепатит», що спричинило гарячу дискусію гепатологів Росії та України [9, 10]. Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з нової номенклатури та термінології хронічного гепатиту згадану рубрику виділено в окремий розділ «Жирова хвороба печінки (ЖХП)», яка включає алкогольну жирову дистрофію печінки, що відповідає, за МКХХ 10-го перегляду, шифру К 70.0, та алкогольний стеатогепатит (АСГ) (К 70.1) [10]. Виведення алкогольного стеатогепатиту із класифікації хронічного гепатиту зумовлене певними закономірностями його перебігу, особливостями морфологічних змін, зокрема фіброзування печінкової тканини, деякі з яких не відповідають критеріям I та II стадій морфологічної класифікації Knodell, Ishak, Desmet та METAVIR [13]. До розділу ЖХП увійшла й неалкогольна ЖХП (НАЖХП) (К 76.0), яка най-

частіше буває у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння тощо і причинно-наслідково пов'язана із синдромом інсулінорезистентності [2, 8]. Морфологічну класифікацію НАЖХП за ступенем гістологічної активності та стадіями запропонував E. Vignat [13]. Нині її широко використовують. Попри високий рівень вивчення морфологічної картини та закономірностей прогресування фіброзу печінки при алкогольній ЖХП [5, 10], особливості фіброзотворення в печінковій тканині та його метаболічні передумови при НАЖХП вивчені недостатньо.

Мета дослідження: встановити особливості морфологічних та біохімічних маркерів фіброзу печінки при НАЖХП, що розвинулася на тлі ЦД 2 типу та алкогольній ЖХП.

### Матеріал та методи дослідження

Обстежено 260 хворих, у тому числі: I група — 50 хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) із супровідним ЦД 2 типу; II — 50 хворих на алкогольний стеатоз печінки (АСП); IIIA — 40 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) м'якої активності, IIIB — 40 хворих на НАСГ помірної активності, що розвинувся на тлі ЦД 2 типу; IVA — 40 хворих на АСГ м'якої активності, IVB група — 40 хворих на АСГ помірної активності. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку й статі. Біопсію печінки виконано 20 хворим на НАСП із супровідним ЦД 2 типу, 20 хворим на АСП, 40 хворим на НАСГ (по 20 із м'якою та помірною активністю) та 40 хворим на АСГ (по 20 із м'якою та помірною активністю), а також при автопсії 30 померлих від судинних ускладнень ЦД 2 типу. Біоптати печінки брали шляхом черезшкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії. Свіжий матеріал фіксували протягом 22 год у нейтральному забуференому 10% водному розчині формаліну, після чого зневоднювали у висхідній батареї етанолу і заливали в парафін. З парафінових блоків на санному мікротомі виготовляли зрізи завтовшки 6—7 мкм. Парафінові зрізи завтовшки 5 мкм монтували на неімуногенні предметні скельця SuperFrost Plus (Німеччина). Морфометричні дослідження виконували з використанням програмного забезпечення «Інтеграл-2МТ» (Київ) на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету [7]. Визначали площу незмінених гепато-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цитів (ПГ, мкм<sup>2</sup>), площу сполучної тканини (ПСТ, мкм<sup>2</sup>) та стромально-паренхіматозне співвідношення (СПС). Стадію фіброзу визначали за морфологічною класифікацією E. Brunt (2000) із обчисленням індексу фіброзу (ІФ). Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу вивчали за такими показниками: вміст у крові вільного (ВОП; за С.С. Тетянець, 1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП; за М.С. Осадчуком, 1979), гексозамінів (ГА; за О.Г. Архіповою, 1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК); рівень фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ), який визначали за допомогою наборів фірми «Simko Ltd» (Львів); концентрація церулоплазміну (ЦРП; за методом Ревіна, 1976); колагенолітична активність плазми крові (КЛА), яку визначали за інтенсивністю лізису азоколу, вмістом  $\alpha_2$ -макроглобуліну ( $\alpha_2$ -МГ) та  $\alpha_1$ -інгібітора протеїнази ( $\alpha_1$ -ІП); екскреція ВОП; вміст в крові матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1), тканинних інгібіторів ММП-1 (ТММП-1; DRG System, методом імуноферментного аналізу). Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Стьюдента, Пірсона) за допомогою комп'ютерних програм Statistica 5.1 (Stat-Soft, Inc., США) та SPSS 10.0.5. Standart Version.

### Результати та їхнє обговорення

Згідно з результатами дослідження у хворих на НАСП, що розвинувся на тлі ЦД 2 типу, нульової стадії фіброзу не спостерігали. В усіх них реєстрували достовірні фібротичні зміни в печінковій тканині. Перша стадія була у 40% хворих, друга — у 45% та третя — у 15%. АСП у 5% пацієнтів не супроводжувався фіброзом, у 45% було встановлено першу стадію, у 35% — другу, у 15% — третю стадію фіброзу. Таким чином, у хворих на НАСП на 10% частіше спостерігалася друга стадія фіброзу, водночас, як у хворих на АСП на 5% частіше реєстрували нульову та першу стадії фіброзу. У IIIA групі хворих на НАСГ перша стадія фіброзу спостерігалася у 10% випадках, у хворих же на АСГ (IVA) — у 15%. Другу стадію зареєстровано у співвідношенні 50 до 45%, третю — відповідно по 40%. Четверту стадію у цього контингенту осіб не виявлено. Порівняльний аналіз розподілу хворих за стадіями фіброзу при НАСГ IIIA групи засвідчив практично однакове співвідношення із часткою хворих на АСГ. Зокрема, не було хворих із першою стадією фіброзу, друга ж спостерігалася частіше при АСГ (50 проти 45%), а третя — частіше у хворих на НАСГ (45 проти 50%). У 5% хворих обох груп виявлено четверту стадію фіброзу, тобто циротичну перебудову паренхіми печінки.

Під час аналізу структури фібротичних змін у печінці, а саме їхню локалізацію та поширення в печінковій тканині, виявлено усі види фіброзу, притаманні хронічним дифузним ураженням печінки. Однак вони спостерігалися із різною частотою та були виражені в різних ступенях. Так, при стеатозі печінки перичелюлярний фіброз (навколо гепатоцитів) найчастіше виявляли у хворих I групи (у 100%), дещо рідше такі зміни було зареєстровано у хворих II групи (95%). У III та IV групах перичелюлярний фіброз спостерігався у 100% випадків. Унаслідок надмірного синтезу компонентів ПКМ та відкладання їх у просторі Діссе розвивається перисинусоїдальний тип фіброзу, який ми

спостерігали у 90% хворих I групи, 60% хворих II групи та 100% хворих III та IV груп. Характерною ознакою фіброзу при ЖХП алкогольного та неалкогольного генезу, на відміну від хронічного вірусного гепатиту B, C, є первинний розвиток перивенулярного (центрального) фіброзу 3-ї зони, який у хворих III та IV груп виявляли у 100% випадків, у хворих I та II груп — відповідно у 55 та 45%. Згідно із класифікацією E. Brunt, розвиток перичелюлярного, перисинусоїдального та перивенулярного фіброзу характерний для першої стадії фіброзу при ЖХП. Перехід у другу стадію символізує приєднання до перичелюлярного, перисинусоїдального, фокального або екстенсивного фіброзу 3-ї зони — фокального, екстенсивного портального та/або перипортального фіброзу. Його ми спостерігали у 100% хворих IIIB та IVB груп, 90% хворих IIIA групи та 85% хворих IVA групи, а також у 35% хворих I та 45% хворих II груп. Як бачимо, портальний фіброз дещо частіше спостерігається у хворих на АСП, а при стеатогепатиті — у хворих на НАСГ. Третя стадія передбачає розвиток мостоподібних септ, що утворюються на місці мостоподібних некрозів, переважно порто-центрального у 3-й зоні та вираженого портального фіброзу. Септальний тип фіброзу зареєстровано у 15% хворих I групи, 15% хворих II групи, 35% хворих IIIA групи, 40% — IVA групи, 45% — IIIB і 50% — IVB групи. Із викладеного вище зрозуміло, що у хворих на ЖХП алкогольної та неалкогольної етіології найчастіше буває змішаний тип фібротичних змін. Водночас у 3 хворих на НАСГ (15%) та 2 хворих на АСГ помірної активності (10%) ми зареєстрували також і перидуктулярний тип фіброзу.

Таким чином, у хворих на НАСП на тлі ЦД 2 типу встановлено фіброз змішаного типу із переважанням перичелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного та фокального чи екстенсивного портального фіброзу 3-ї зони із слабо вираженими ознаками паренхіматозної та стромальної реакції. Простежувалося стовщення та осередкова гіалінізація Гліссонової капсули. Субкапсулярно у 15% випадків визначалися неповні сполучкотканинні септи з новоутвореними жовчаними протоками. ПГ становила ( $234,13 \pm 11,55$ ) мкм<sup>2</sup>, ПСТ — ( $28,72 \pm 1,71$ ) мкм<sup>2</sup>, СПС —  $0,12 \pm 0,003$ . У 35% випадків зареєстровано розширені, склерозовані портальні тракти з осередковим гіалінозом сполучної тканини. У поодиноких портальних трактах локалізувалися осередки лімфоїдно-гістіоцитарних інфільтратів, які не поширювалися в печінкові часточки. Переважав перивенулярний фіброз. Синусоїди мали переважно щілинноподібну форму, подекуди спостерігалася їх капіляризація, просвіт малокровний. ІФ при першій стадії становив  $3,2 \pm 0,12$ ; при другій —  $4,0 \pm 0,21$  ( $P < 0,05$ ), при третій —  $5,4 \pm 0,15$ , що достовірно перевищувало показники хворих з першою та другою стадіями, а також ІФ при АСП ( $P < 0,05$ ).

У хворих на НАСГ встановлено змішаний фіброз моно-, мультилобулярного поширення з помірно вираженими ознаками паренхіматозної та стромальної реакції. Капсула печінки осередково або дифузно стовщена, гіалінізована, місцями інфільтрована лімфоїдно-гістіоцитарними елементами. При цьому інфільтрати вузькими або широкими сполучкотканинними септами із розширених портальних трактів поширювалися через внутрішню межу пластинку

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

печінковими балками. ПСТ у середньому становила ( $57,5 \pm 2,24$ ) мкм<sup>2</sup>, СПС —  $0,31 \pm 0,011$ . У цій групі спостереження були вираженіші ознаки капіляризації синусоїдів, перисинусоїдальний, центральний (перивенулярний), портальний та септальний фіброз. ІФ при НАСП IIIA групи в першій стадії дорівнював  $3,5 \pm 0,11$ ; у другій — у хворих IIIA групи —  $4,5 \pm 0,23$  ( $P < 0,05$ ), IIIB групи —  $5,3 \pm 0,22$  ( $P < 0,05$ ), у третій стадії у хворих IIIA групи він дорівнював  $6,0 \pm 0,20$ , IIIB групи —  $6,5 \pm 0,19$  ( $P < 0,05$ ), що достовірно перевищує показники при першій та другій стадіях ( $P < 0,05$ ), а також у аналогічних групах хворих на АСГ ( $P < 0,05$ ).

Аналіз результатів автопсії 5 померлих від судинних ускладнень засвідчив діагноз ЦД 2 типу, а також при дослідженні біоптату печінки 1 хворого на НАСГ морфологічно встановили ЦП з різко вираженими ознаками паренхіматозної та стромальної реакції мультилобулярного типу. Зауважено істотне стовщення капсули печінки із частковою гіалінізацією, місцями з осередковою або дифузною інфільтрацією, що поширювалася між безліччю вузьких та широких сполучнотканинних септ, які утворилися на місці порто-портальних, порто-центральных або центрально-центральных мостоподібних некрозів. ПСТ становила ( $126,7 \pm 10,4$ ) мкм<sup>2</sup>, СПС —  $0,62 \pm 0,031$ . Від багатьох центральных відділів часточок лімфоїдно-клітинні інфільтрати поширювалися між гепатоцитами до портальних трактів, стимулюючи розвиток сполучнотканинних септ у ділянках загибелі гепатоцитів, які розділили мультилобулярні часточки на монолобулярні і навіть на дрібніші псевдочасточки. ІФ у хворих на ЦП дорівнював  $7,4 \pm 0,32$ .

Наявність різних типів фіброзу та їхнє поєднання у хворих на ЖПП спонукало нас провести напівкількісний порівняльний аналіз площі сполучної тканини у паренхімі печінки, визначити стромально-паренхіматозний індекс та індекс фіброзу залежно від стадії, ступеня активності та етіології процесу. Аналізуючи розмір ПСТ у хворих на стеатоз, слід вказати на значне переважання їх у хворих I групи, яке перевищувало показник II групи на 28,7% ( $P < 0,05$ ). У хворих IIIA групи ПСТ зросла у 1,6 разу порівняно з I групою ( $P < 0,05$ ), у хворих IIIB групи — в 2,4 разу ( $P < 0,05$ ) із наявністю достовірної міжгрупової різниці між IIIA та IIIB групами ( $P < 0,05$ ). У хворих на АСГ IVA групи показник перевищував значення III групи у 1,7 разу ( $P < 0,05$ ), у IVB ж групі різниця становила 2,8 разу ( $P < 0,05$ ), тобто простежувалася достовірна міжгрупова різниця. У процесі аналізу показника ПГ встановлено достовірну різницю лише між групами IIIB та I ( $23,7\%$ ;  $P < 0,05$ ), IVB та II ( $22,7\%$ ;  $P < 0,05$ ). Водночас зміни показника СПС були достовірні між I та II ( $P < 0,05$ ) групами хворих на стеатоз печінки, причому у хворих на НАСП I групи показник перевищував такий II на 25,0% ( $P < 0,05$ ). У хворих на стеатогепатит різниця показників між III та IV групами в середньому становила 24,0% ( $P < 0,05$ ) з переважанням у групі хворих на НАСГ. Істотне збільшення СПС спостерігали в міру зростання ступеня активності процесу. Зокрема, у хворих IIIA групи показник зріс у 1,9 разу порівняно з I групою ( $P < 0,05$ ), у хворих IIIB групи — у 3,3 разу ( $P < 0,05$ ). Аналогічні зміни зареєстровано і у хворих на АСГ, лише у цьому разі зростання СПС відповідно дорівнювало 1,8 ( $P < 0,05$ ) та 3,5 разу ( $P < 0,05$ ). Спостерігалася достовірна міжгрупова різниця ( $P < 0,05$ ).

Отже, у хворих на НАЖПП виявлено фібротичні зміни в печінковій тканині на етапі розвитку стеатозу печінки. Встановлено достовірне зростання індекса фіброзу у міру збільшення ступеня активності неалкогольного стеатогепатиту та прогресування НАСГ у цироз печінки. Ступінь розвитку та поширення (площа) фібротичних змін, встановлених за індексом фіброзу E. Brunt та стромально-паренхіматозним співвідношенням, у хворих на НАЖПП перевищує такі у репрезентативних групах хворих на ЖПП алкогольної етіології.

Для встановлення ймовірних чинників ризику прогресування фіброзу печінки та додаткових біохімічних маркерів інтенсивності фіброзувальних реакцій ми провели кореляційний аналіз між морфологічними індексами фіброзу та маркерами головних біохімічних синдромів НАЖПП і виявили достовірний прямий кореляційний зв'язок між ІФ та активністю АЛТ ( $r = 0,697$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та активністю ЛФ ( $r = 0,729$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та загальною білірубінемією ( $r = 0,658$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та активністю  $\gamma$ -ГТ ( $r = 0,713$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та показником тимолової проби ( $r = 0,772$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та вмістом у крові жовчних кислот ( $r = 0,875$ ;  $P < 0,05$ ), а також достовірний зворотний кореляційний зв'язок між ІФ та альбумінемією ( $r = -0,789$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та показником сулемової проби ( $r = -0,851$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та активністю аргінази ( $r = -0,786$ ;  $P < 0,05$ ). Наведені дані свідчать про те, що інтенсивність фіброзувальних реакцій у хворих на НАЖПП, котра розвинулася на тлі ІР, залежить від активності цитолітичного синдрому, інтенсивності холестазу та мезенхімального запалення. У міру прогресування стадії фіброзу достовірно знижуються альбуміносинтезувальна та детоксикаційна функції печінки.

Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на АСГ залежно від активності вказує на достовірне збільшення вмісту в крові БЗОП у хворих IVA групи в 1,4 разу порівняно з ПЗО ( $P < 0,05$ ), у хворих IVB групи — у 1,6 разу ( $P < 0,05$ ). Це свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену в цього контингенту хворих. Водночас уміст у крові ВОП (таблиця), який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на АСГ IVA на 8,7% ( $P < 0,05$ ), а IVB — на 17,2% ( $P < 0,05$ ) перевищував показник хворих з групи ПЗО. Тобто у хворих на АСГ інтенсифікуються процеси як колагенотворення, так і колагенолізу. Цьому сприяє достовірне зростання КЛА плазми крові: у хворих IVA групи — на 50,0% ( $P < 0,05$ ) від контрольних величин, IVB — на 75,0% ( $P < 0,05$ ). Це виникає за рахунок достовірного підвищення вмісту в крові ММП-1: у хворих IVA групи — на 18,1% ( $P < 0,05$ ), IVB — на 23,7% ( $P < 0,05$ ) порівняно з ПЗО. У хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 типу, ми спостерігали достовірне зростання вмісту в крові маркерів анаболізму колагену, що за інтенсивністю переважали такі у хворих на АСГ (див. таблицю). Водночас інтенсивність процесів катаболізму колагену у хворих на НАСГ (вміст ВОП) була достовірно нижчою порівняно як з показником у ПЗО (на 16,9% у хворих IIIA групи та на 14,8% у хворих IIIB групи; обидва  $P < 0,05$ ), так і хворих на АСГ ( $P < 0,05$ ; див. таблицю). Важливим аспектом, що сприяє дисбалансу між процесами ана- та катаболізму білкової частини ПКМ печінкової тканини при НАСГ, є достовірне зниження

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця. Показники обміну сполучної тканини у хворих на алкогольний та неалкогольний стеатоз печінки і стеатогепатит (M ± m)

Показники	ПЗО	НАСП	АСП	НАСГ помірної активності	АСГ помірної активності
БЗОП, мкмоль/л	41,48 ± 3,709	62,95 ± 3,749*	56,47 ± 3,012*	83,95 ± 6,384**/**	66,48 ± 5,725*
ВОП, мкмоль/л	12,39 ± 0,030	11,33 ± 0,811	13,21 ± 0,763	10,56 ± 0,477**/**	14,52 ± 0,492* **
ГА, ммоль/л	5,54 ± 0,025	6,35 ± 0,173*	5,72 ± 0,128#	8,29 ± 0,223**/**	7,20 ± 0,218**/**/**
СК, ммоль/л	1,92 ± 0,016	2,49 ± 0,071*	2,25 ± 0,039*#	2,81 ± 0,041**/**	2,58 ± 0,037**/**/**
ФНБ, мкмоль/л	37,42 ± 5,79	60,34 ± 5,001*	52,27 ± 3,635	93,02 ± 3,281**/**	63,17 ± 4,782*#
КЛА, у. о.	0,84 ± 0,016	0,56 ± 0,003*	1,18 ± 0,007*#	0,98 ± 0,003**/**	1,47 ± 0,009**/**/**
СМ, ммоль/л	2,50 ± 0,021	1,49 ± 0,012*	1,57 ± 0,018*#	1,25 ± 0,009**/**	1,50 ± 0,014**/**/**
Церулоплазмін, ммоль/л	12,63 ± 0,142	15,82 ± 0,891*	13,32 ± 0,153*#	24,79 ± 1,026**/**	17,54 ± 0,628**/**/**
ММП-1, мкг/л	8,17 ± 0,871	5,54 ± 0,208*	8,79 ± 0,915#	3,69 ± 0,185**/**	10,11 ± 1,201*#
ТІММП-1, мкг/л	196,46 ± 11,255	262,64 ± 8,233*	165,12 ± 7,504#	312,16 ± 8,747**/**	131,25 ± 9,760*#
Фібронектин, мкг/мл	334,94 ± 12,042	397,53 ± 10,215*	329,29 ± 10,604#	540,31 ± 25,162**/**	207,37 ± 11,598**/**/**
α <sub>2</sub> -МГ, ммоль/л	2,31 ± 0,140	3,92 ± 0,101*	2,42 ± 0,119#	6,67 ± 0,107**/**	3,15 ± 0,120**/**/**
α <sub>1</sub> -ІП, мкмоль/л	38,55 ± 2,23	127,12 ± 3,56*	45,07 ± 2,130#	175,52 ± 4,141**/**	82,29 ± 3,532**/**/**

Примітки. \* Зміни достовірні порівняно з показниками у ПЗО (P < 0,05);

\*\* зміни достовірні порівняно з показниками хворих на НАСП та НАСГ (P < 0,05);

\*\*\* зміни достовірні порівняно з показниками хворих на АСП та АСГ (P < 0,05);

# зміни достовірні порівняно з показниками хворих на АСП та НАСП (P < 0,05);

\*\* зміни достовірні порівняно з показниками хворих на АСГ та НАСГ (P < 0,05).

показників КЛА крові, інтенсивність якої у хворих IIIA групи була нижчою від показників у хворих з ПЗО у 1,6 разу (P < 0,05), у хворих IIIB групи — у 1,8 разу (P < 0,05) із достовірною міжгруповою різницею (P < 0,05). Декомпенсація процесів резорбції надлишкової сполучної тканини при НАСГ підтверджується достовірним зростанням показника співвідношення БЗОП/ВОП: у хворих IIIA групи — у 2,2 разу (P < 0,05; 7,3 проти 3,3 у ПЗО), у хворих IIIB групи — у 2,4 разу (P < 0,05; 7,9 проти 3,3 у ПЗО). Утворення при ЦД нерозчинного глікозильованого колагену, стійкого до дії колагенолітичних ферментів, при НАСГ призво-

дить до прогресуючого фіброзування печінки. Ймовірною причиною зниження рівня КЛА у хворих на НАСГ, що розвинулися на тлі ЦД 2 типу, було зниження у хворих IIIA групи вмісту ферменту ММП-1 (колагенази) — у 1,8 разу (P < 0,05), у хворих IIIB групи — у 2,2 разу (P < 0,05) порівняно з контролем. Під час аналізу умов, за яких склалися зазначені обставини, ми встановили достовірне зростання в крові вмісту ТІММП-1, α<sub>2</sub>-МГ та α<sub>1</sub>-ІП у міру збільшення активності цитолітичного синдрому (див. таблицю). Водночас у хворих на АСГ встановили достовірне зниження експресії ТІММП-1 (P < 0,05), α<sub>2</sub>-МГ та α<sub>1</sub>-ІП

( $P < 0,05$ ) із достовірною міжгруповою різницею з показниками хворих на НАСГ ( $P < 0,05$ ). Взаємозалежність зазначених вище змін підтверджує наявність зворотного кореляційного зв'язку між показниками вмісту в крові БЗОП та ММП-1 ( $r = -0,722$ ;  $P < 0,05$ ), вмістом ВОП та ТІММП-1 ( $r = -0,654$ ;  $P < 0,05$ ), рівнем ВОП та  $\alpha_2$ -МГ ( $r = -0,628$ ;  $P < 0,05$ ), концентрацією БЗОП та КЛА ( $r = -0,749$ ;  $P < 0,05$ ); а також прямого зв'язку між вмістом ВОП та ММП-1 ( $r = 0,812$ ;  $P < 0,05$ ), ВОП та КЛА крові ( $r = 0,729$ ;  $P < 0,05$ ).

Аналіз змін показників вмісту в крові інших елементів ПКМ білкового походження, зокрема церулоплазміну, засвідчує достовірне його підвищення у хворих на стеатогепатит ( $P < 0,05$ ) із достовірним переважанням у хворих на НАСГ ( $P < 0,05$ ). Рівень церулоплазміну в крові хворих на НАСГ зростає у міру збільшення активності цитолітичного синдрому і прямо корелює із показниками його активності: з АЛТ ( $r = 0,765$ ;  $P < 0,05$ ), АСТ ( $r = 0,729$ ;  $P < 0,05$ ). Нами встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок між показниками вмісту в крові церулоплазміну та жовчних кислот ( $r = 0,785$ ;  $P < 0,05$ ), рівнем церулоплазміну та активністю ЛФ ( $r = 0,718$ ;  $P < 0,05$ ), концентрацією церулоплазміну та активністю  $\gamma$ -ГТ ( $r = 0,733$ ;  $P < 0,05$ ), а також вмістом церулоплазміну й індексом НОМА ІР ( $r = 0,732$ ;  $P < 0,05$ ) у хворих на НАСГ. Зростання в крові вмісту гострофазових білків, що підтримують запалення і активуються при холестази, зокрема жовчними кислотами, та ІР є важливими чинниками прогресування фіброзоутворення в печінці. Аналіз змін іншого важливого компонента ПКМ білкового походження (фібронектину), що належить до молекул клітинної адгезії, вказує на достовірне зростання (на 61,3%) його вмісту у крові хворих на НАСГ ( $P < 0,05$ ), водночас як при АСГ його рівень був не лише значно нижчим від такого у хворих на НАСГ ( $P < 0,05$ ), але й меншим від цього показника при ПЗО на 38,1% ( $P < 0,05$ ).

Щодо обміну глікозаміногліканів та глікопротеїнових компонентів сполучної тканини у хворих на стеатогепатит слід вказати на неоднозначність результатів дослідження. Зокрема, вміст сіалових кислот у крові хворих на НАСГ ІІІА групи перевищував контрольний на 39,1% ( $P < 0,05$ ); гексозамінів — на 37,9% ( $P < 0,05$ ), хворих ІІІБ групи — відповідно на 46,4% ( $P < 0,05$ ) та 49,6% ( $P < 0,05$ ). Водночас у хворих на АСГ зазначені показники зростали не так інтенсивно ( $P < 0,05$ ; див. таблицю). Однак незалежно від етіології стеатогепатиту вміст ГА та СК прямо корелює із активністю запального процесу в печінці та цитолітичним синдромом: між вмістом у крові ГА та активністю АЛТ ( $r = 0,698$ ;  $P < 0,05$ ), рівнем ГА та активністю АСТ ( $r = 0,649$ ;  $P < 0,05$ ), вмістом СК та активністю АЛТ ( $r = 0,713$ ;  $P < 0,05$ ), а також вмістом ГА та рівнем  $\gamma$ -глобулінів ( $r = 0,747$ ;  $P < 0,05$ ). Показники вмісту ФНБ у хворих на НАСГ також зростали у міру збільшення активності цитолізу і перевищували такі у хворих на АСГ ( $P < 0,05$ ). Поряд із цим достовірно знижувалася концентрація в крові серомукоїдів — важливого компонента протіоксидантного захисту ПКМ у хворих на НАСГ ІІІА групи — на 47,6% ( $P < 0,05$ ) проти 33,2% ( $P < 0,05$ ) у хворих ІІІА групи, у хворих ІІІБ групи — на 50,0% ( $P < 0,05$ ) проти 40,0% у хворих ІІІБ групи із достовірною міжгруповою різни-

цею ( $P < 0,05$ ). Це пов'язано із можливим пригніченням біосинтезу СМ та/або їх посиленням споживання у новоутвореному ПКМ.

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на НАСГ, котрий виник на тлі ЦД 2 типу, підвищується синтез колагену та глікозаміногліканів, що супроводжується гальмуванням колагенолітичної активності плазми крові, зниженням синтезу глікопротеїнів унаслідок порушення вуглеводного обміну та істотного дисбалансу в системі метаболізму сполучної тканини. Декомпенсація процесів резорбції надлишкової сполучної тканини при НАСГ підтверджується достовірним зростанням показника співвідношення БЗОП/ВОП (у межах 7—9 проти 3,3 у здорових осіб). Утворення при ЦД нерозчинного глікозильованого колагену, стійкого до дії колагенолітичних ферментів, при стеатогепатиті, призводить до фіброзування печінки та порушення її функцій.

Аналіз показників обміну сполучної тканини у хворих на стеатоз печінки алкогольної та неалкогольної етіології на тлі синдрому ІР за усіма даними вказує на те, що при ЖХП, навіть без запального компоненту, розвиваються та прогресують фібротичні зміни. Так, вміст у крові БЗОП у хворих на НАСП перевищував цей показник у ПЗО на 51,8% ( $P < 0,05$ ), у хворих на АСП — на 38,5% ( $P < 0,05$ ). Водночас зміни вмісту в крові ВОП у хворих І та ІІ груп були недостовірні, хоча показник при АСП мав тенденцію до зростання ( $P > 0,05$ ), а при НАСП — до зниження ( $P > 0,05$ ; див. таблицю). На істотний дисбаланс показників обміну СТ у хворих на стеатоз печінки вказує достовірне зростання співвідношення вмісту в крові БЗОП/ВОП: у хворих на НАСП — 5,5 проти 3,3 при ПЗО ( $P < 0,05$ ) та 4,4 у хворих на АСП ( $P < 0,05$ ). Ймовірною причиною зростання інтенсивності фіброзотворення у хворих на НАСП є достовірне зниження порівняно з контролем рівня КЛА крові (у 1,5 рази;  $P < 0,05$ ) у хворих І групи. У хворих же на АСП рівень КЛА зростає у 1,4 рази ( $P < 0,05$ ) із достовірною міжгруповою різницею ( $P < 0,05$ ). Зазначені зміни можна пояснити зниженням вмісту ММП-1 (на 32,2%;  $P < 0,05$ ) у хворих на НАСП І групи порівняно з ПЗО, у той час, як у хворих на АСП вміст ММП-1 мав тенденцію до зростання ( $P > 0,05$ ). Гальмування активності колагенолізу надлишкової сполучної тканини у хворих на НАСП, поряд із утворенням глікозильованого колагену, є основною причиною прогресування фіброзу печінки в цього контингенту осіб, що виникає внаслідок зростання активності тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ, зокрема підвищення експресії ТІММП-1: у хворих І групи — на 33,7% ( $P < 0,05$ ) із достовірною різницею показників з групою АСП ( $P < 0,05$ ), де такі зміни були недостовірні, але мали тенденцію до зниження.

Дослідження показників обміну глікозаміногліканів у крові хворих на НАСП (див. таблицю) виявили достовірне зростання вмісту в крові ГА на 14,6% ( $P < 0,05$ ), у хворих же на АСП зміни були недостовірні ( $P > 0,05$ ). Вміст СК зростає інтенсивніше у хворих на НАСП — на 29,7% ( $P < 0,05$ ) порівняно з ПЗО проти 17,2% ( $P < 0,05$ ) при АСП. Найістотніші кількісні зміни встановлено під час дослідження вмісту в крові ФНБ: у хворих І групи — зростання на 61,3% ( $P < 0,05$ ), ІІ — на 39,7% ( $P < 0,05$ ). Діаметрально протилежний напрямок змін виявлено у процесі аналізу вмісту в

крові СМ: зниження його на 40,4% ( $P < 0,05$ ) та 37,2% ( $P < 0,05$ ) із достовірною різницею ( $P < 0,05$ ). У хворих на НАСП із синдромом ІР виявлено достовірне зростання вмісту в крові церулоплазміну. Його показники були вищі, ніж при ПЗО у хворих І групи на 25,3% ( $P < 0,05$ ), у хворих на АСП — 5,5% ( $P < 0,05$ ).

Кореляційний аналіз показників обміну сполучної тканини та морфологічних індексів фіброзотворення в печінковій тканині засвідчив тісний прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові БЗОП та ІФ ( $r = 0,883$ ;  $P < 0,05$ ), вмістом БЗОП та СПС ( $r = 0,875$ ;  $P < 0,05$ ), концентраціями ГА та ІФ ( $r = 0,793$ ;  $P < 0,05$ ), вмістом у крові ФНБ та ІФ ( $r = 0,811$ ;  $P < 0,05$ ), кількістю церулоплазміну та ІФ ( $r = 0,738$ ;  $P < 0,05$ ), вмістом СК та ІФ ( $r = 0,753$ ;  $P < 0,05$ ); рівнем у крові ТІММР-1 та ІФ ( $r = 0,759$ ;  $P < 0,05$ ), концентрацією фібронектину та ІФ ( $r = 0,727$ ;  $P < 0,05$ ). Простежується також достовірний зворотний кореляційний зв'язок між ІФ та інтенсивністю лізису азоколу ( $r = -0,831$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та вмістом у крові ВОП ( $r = -0,623$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та рівнем у крові серомукоїдів ( $r = -0,649$ ;  $P < 0,05$ ), ІФ та вмістом ММР-1 ( $r = -0,875$ ;  $P < 0,05$ ). Сильний кореляційний зв'язок між морфологічними та біохімічними показниками інтенсивності фіброзотворення в печінці вказує на можливість застосування останніх як достовірних діагностичних та прогностичних маркерів прогресування фіброзу печінки при НАЖХП.

#### Висновки

При ЖХП виявлені фібротичні зміни в печінковій тканині ще на етапі розвитку стеатозу печінки, досто-

вірне зростання індексу фіброзу у міру збільшення ступеня активності стеатогепатиту. При стеатозі печінки переважали перша та друга стадії фіброзу, при стеатогепатиті — друга та третя. Ступінь розвитку фіброзу при НАСГ та НАСП перевищував такі у репрезентативних групах хворих на алкогольну жирову хворобу печінки. Для НАЖХП характерними є первинний розвиток та переважання перичелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного фіброзу печінки із подальшим приєднанням фіброзу портального, перипортального та септального типу. У хворих на ЖХП встановлено істотні зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу, які супроводжуються достовірним зростанням інтенсивності синтезу колагену, глікозаміногліканів, молекул клітинної адгезії та гострофазових білків на тлі достовірного зниження інтенсивності процесів колагенолізу та біосинтезу глікопротеїнів із протіоксидантними властивостями при НАЖХП та посилення процесів колагенолізу при алкогольній ЖХП. Інтегральні морфологічні індекси фіброзу печінки корелюють із біохімічними маркерами інтенсивності фіброзотворення в печінці. Цю властивість можна використовувати як скринінговий фібротест для діагностики та прогнозування перебігу фіброзу у хворих на ЖХП.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є розробка дискримінантної розрахункової шкали за біохімічними маркерами фіброзотворення з метою скринінгової оцінки стадії фіброзу при нелкоольній жировій хворобі печінки та прогнозування її прогресування до цирозу печінки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балльная система оценки морфологических изменений печени при хроническом гепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— Т. 14, № 2.— С. 4—8.
2. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека.— 2003.— № 10.— С. 31—39.
3. Бычкова В.И., Смирнов Б.М., Лесничук Л.В. Биохимические показатели соединительной ткани в диагностике начальной стадии цирроза печени // Клини. лабор. диагност.— 2003.— № 1.— С. 10—13.
4. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В. и др. Применение дискриминантной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных с хроническими гепатитами // Гепатология.— 2005.— № 1.— С. 16—23.
5. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б., Вязкин В.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2005.— Т. 15, № 2.— С. 13—20.
6. Северов М.В., Минакова Е.Г., Макаров А.В. Фиброз печени — новая страница в клинической гепатологии // Клини. фармакол. и терап.— 2003.— Т. 12, № 1.— С. 27—31.

7. Сиплиный В.А., Марковский В.Д., Петюнин А.Г. и др. Количественный анализ морфологии печени в определении функциональных резервов при ее циррозе // Вісник морфології.— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 245—248.
8. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 3 (13).— С. 9—16.
9. Харченко Н.В., Родонезская Е.В. Современный взгляд на проблему алкогольной болезни печени // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 4 (18).— С. 5—11.
10. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты // Клини. мед.— 2004.— № 7.— С. 9—15.
11. Шерлок Ш., Дули Жд. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.— М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.— 864 с.
12. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатологии.— 2005.— № 1.— С. 2—7.
13. Brunt E.M., Ramrakhiani S., Cordes B.G. et al. Concurrence of Histologic Features of Steatohepatitis with Other Forms of Chronic Liver Disease // Modern Pathology.— 2003.— Vol. 16, N 1.— P. 49—56.

### ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

**О.С. Хухлина**

В статье изложены результаты исследования морфологических и биохимических маркеров интенсивности фиброобразования и стадии фиброза печени у больных стеатогепатитом и стеатозом печени алкогольной и неалкогольной этиологии на фоне синдрома инсулинорезистентности. При жировой болезни печени (ЖБП) установлено наличие фиброза печеночной ткани уже на этапе стеатоза печени. Индекс фиброза возрастает по мере увеличения активности стеатогепатита. Степень развития фиброза при неалкогольной ЖБП превышает показатели в репрезентативных группах больных с алкогольной патологией. Характерными особенностями НАЖБП являются первичное развитие и преобладание перипортального, перисинусоидального, перивенулярного фиброза печени с присоединением фиброза портального и септального типов. У больных ЖБП установлены существенные изменения метаболизма компонентов внеклеточного матрикса: усиление интенсивности синтеза коллагена, гликозаминогликанов, острофазовых белков на фоне достоверного снижения интенсивности процессов коллагенолиза и биосинтеза гликопротеинов при неалкогольной ЖБП и усиления коллагенолиза при алкогольной. Интегральные морфологические индексы фиброза печени с высокой степенью статистической плотности коррелируют с биохимическими маркерами интенсивности фиброобразования в печени. Их можно использовать в качестве скринингового фибротеста для диагностики и прогнозирования течения фиброза у больных ЖБП.

### PECULIARITIES OF PATHOMORPHOLOGICAL AND METABOLIC PARAMETERS OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

**O.S. Khukhlina**

The article presents the results of research of morphological and biochemical markers of fibrogenesis intensity and stages of liver fibrosis in the patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis and liver steatosis against the background of insulin resistance syndrome. At fatty liver disease (FLD) the presence of hepatic tissue fibrosis has been revealed as early as on the stage of liver steatosis. Fibrosis index increases along with the increase of degree of steatohepatitis activity. The degree of fibrosis development at nonalcoholic FLD (NAFLD) exceeds indexes in representative groups of patients with alcoholic FLD. Primary development and predominance of pericellular, perisinusoidal, perivenular (central) liver fibrosis with the subsequent joining of portal and septal types of liver fibrosis are the characteristic features of NAFLD. At patients with FLD the substantial changes of metabolism of extracellular matrix components have been established: strengthening of collagen, glycosaminoglycans and inflammatory proteins synthesis intensity on a background of significant decrease of the intensity of collagen lysis and biosynthesis of glycoproteins at NAFLD and increase of collagen lysis at alcoholic FLD. Integral morphological indexes of liver fibrosis with strongly correlate with biochemical markers of fibrogenesis intensity in liver. They can be used as screening fibrotest in diagnostics and prediction of fibrosis in the patients with FLD.