

*О.С. Хухліна
І.С. Давиденко
О.С. Воєвідка*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Ключові слова: неалкогольний
стеатоз печінки, стеатогепатит,
цукровий діабет типу 2, інсуліноре-
зистентність, фіброз печінки.

Резюме. У статті викладені результати патогістологічного до-
слідження біоптатів печінкової тканини при неалкогольній жировій
хворобі печінки у хворих із синдромом інсулінорезистентності. Сту-
пінь ураження макровезикулярним стеатозом гепатоцитів у хворих
на неалкогольний стеатоз печінки вищий, ніж при стеатогепатиті, а
ступінь ураження мікроевезикулярним стеатозом, площа ступінчатих
та мостовидних некрозів гепатоцитів, індекс проліферації гепатоци-
тів та ступінь фіброзу печінкової тканини переважають при стеа-
тогепатиті. Характерним є початковий розвиток та переважаання
перипортального, перисинусоїдального, перивенулярного (центрально-
го) фіброзу печінки із подальшим присєднанням фіброзу портального
та септального типів.

Вступ

З часу затвердження на Всесвітньому конгресі гастроентерологів (Лос-Анжелес, 1994) нова між-
народна класифікація Хронічного гепатиту не
містить рубрики “Хронічний алкогольний гепа-
тит”, що викликало гарячу дискусію гепатологів
Росії та України [1]. Згідно з рекомендаціями
Міжнародної робочої групи з нової номенкла-
тури та термінології хронічного гепатиту, дана
рубрика виділена в окремий розділ “Жирова
хвороба печінки” (ЖХП), яка включає “Алко-
гольну жирову дистрофію печінки”, що відпо-
відає за МКХ 10-го перегляду шифру K70.0, та
“Алкогольний стеатогепатит” (K 70.1) [4, 5]. До
цього розділу правомірно увійшла неалкогольна
ЖХП (НАЖХП) (K 76.0), яка найчастіше виникає
у хворих на цукровий діабет (ЦД) типу 2, ожиріння
тощо і причинно-наслідково пов’язана із синдро-
мом інсулінорезистентності [6, 7]. Незважаючи на
високий рівень вивчення особливостей морфоло-
гічної картини алкогольної ЖХП [4, 5], морфологія
печінкової тканини при НАЖХП не вивчена.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Установити особливості морфологічних змін
печінкової тканини при НАСП та стеатогепатиті,
що розвинулись на тлі ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 60 хворих, у тому числі: 20 хворих на
НАСП (1-ша група), 20 хворих на НАСГ м’якої ак-

тивності (2-га група), 20 хворих на НАСГ помірної
активності (3-тя група) із супровідним ЦД 2 типу.

Біоптати печінки отримували шляхом через-
шкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії.
Свіжий матеріал фіксували протягом 22 годин в
нейтральному забуференому 10% водному розчині
формаліну, після чого здійснювали зневоднювання
у висхідній батареї етанолу і заливку в парафін. З
парафінових блоків на санному мікроскопі виго-
товляли зрізи товщиною 5 мкм [3], які монтували
на неімуногенні предметні скельця SuperFrost®Plus
(Germany). Морфометричні дослідження викону-
вали з використанням програмного забезпечення
«Видеотест. Розмер 5.0» (С-Петербург, Росія)
[4]. Визначали площу незмінених гепатоцитів
(ПГ, мкм²), площу гепатоцитів у стані некробіозу
(ПГСН, %), частку гепатоцитів у стані ділення
(ЧГСД, %), цитолітично-проліферативний індекс
(ЦПІ), індекс гістологічної активності (ІГА) за
Knodell, площу гепатоцитів, уражених стеатозом
(ПГУС, %), площу лобулярних, портальних не-
крозів (ПН, %). Статистичний аналіз проводили
з використанням параметричних і непараметрич-
них критеріїв варіаційної статистики.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз результатів дослідження біоптатів
печінки хворих на НАСП вказує на ідентичність
морфологічних змін із картиною, характерною
для алкогольного стеатозу. Ознаки жирової дис-
трофії гепатоцитів (ЖДГ) макровезикулярного

типу при НАСП встановлені у 78%, мікроевезикулярного – у 22% випадків. На відміну від дифузного розподілу ліпідів при алкогольному стеатозі, при НАСП ЖДГ переважно локалізувалася в центрі або проміжних відділах часточок – зони 3 (за Rappoport). На периферії часточок виявлені гепатоцити із світлою цитоплазмою та характерною вакуолізацією ядер - „порожні ядра” (інфільтрація глікогеном), що є диференціально-діагностичною ознакою стеатозу при ЦД і не зустрічається при алкогольному ЖХП. Характерною особливістю НАСП при ЦД є збільшення кількості ліпоцитів – перисинусоїдальних зірчастих клітин Іто (клітини неправильної форми, з ліпідними включеннями, гіперхроматозом, пікнозом ядер), та накопичення ліпідів у макрофагах портальних трактів. При вираженому стеатозі виявляли поодинокі ліпогранульоми. НАСП супроводжувався білковою дистрофією. ПГ у хворих на НАСГ 1-ї групи становила $234,13 \pm 9,241$ мкм². Виявлено специфічні зміни дрібних артерій та артеріол портальних трактів у вигляді плазморагій, гіалінозу та проліферації ендотелію, які є характерними проявами діабетичної мікроангіопатії.

Аналіз морфологічного дослідження біопатів печінки у хворих на НАСГ вказує на те, що встановлені гістологічні зміни об'єднують ознаки ЖДГ, стеатонекрозу і запалення у часточках. У більшості випадків (61%) НАСГ було встановлено мікроевезикулярний стеатоз, переважно у зоні 3 (центролобулярно), який характеризувався наявністю великих поодиноких ліпідних крапель у цитоплазмі гепатоцитів із зсувом ядра до периферії клітини. Частіше, ніж при НАСП, спостерігали мікроевезикулярний стеатоз (39%), при якому в гепатоцитах виявляли безліч дрібних ліпідних крапель із центральним розташуванням ядра. Стеатоз змішаного типу класифікували як мікроевезикулярний, оскільки останній прогностично більш несприятливий [3]. З частотою 32% при НАСГ виявляли гіалінові тільця Меллорі. НАСГ характеризувався наявністю фокальних центролобулярних некрозів. Запальний інфільтрат містив лімфоцити, мононуклеарні клітини, серед яких переважали нейтрофіли. При НАСГ м'якої активності інфільтрати розповсюджувались всередину печінкових часточок, проникаючи через зовнішню пограничну пластинку гепатоцитів. У хворих на НАСГ помірної активності спостерігалася більш значна інфільтрація портальних трактів, що становила майже третину їх об'єму. Подекуди виявлялися перипортальні ступінчасті або поодинокі мостоподібні портоцентральні некрози гепатоцитів з осередковою або дифузною лімфоідно-клітинною інфільтрацією. У гепатоцитах

місцями спостерігалася паренхіматозна білкова, у тому числі і гідропічна, дистрофія з розвитком фокального коліквацийного некрозу. ПГ у хворих на НАСГ 2-ї групи становила $205,34 \pm 10,512$ мкм², НАСГ 3-ї групи – $178,69 \pm 10,761$ мкм².

Проведений порівняльний напівкількісний аналіз результатів морфологічного дослідження біопатів печінки у хворих на НАСП та НАСГ залежно від стадії процесу, ступеня гістологічної активності, стеатозу та проліферативної активності гепатоцитів дозволив виявити деякі особливості. Зокрема, ПГУС у хворих 1-ї групи становила $31,4 \pm 4,28\%$, у той час, як у хворих 2-ї групи даний показник перевищив ці дані у 1,8 раза ($p < 0,05$). У міру зростання активності процесу у хворих на НАСГ (3 група) ПГУС становила $68,5 \pm 3,08\%$, що у 2,2 раза вище від показника у 1-й групі ($p < 0,05$), однак порівняно з 2-ю групою зміни були невірогідні ($p > 0,05$). Таким чином, основним проявом НАЖХП є стеатоз гепатоцитів, вираженість якого впливає на ступінь активності запального та некробіотичного процесу. Підтвердженням цього висновку є встановлене нами вірогідне зростання ПГСН у обстежених хворих залежно від гістологічної градації НАЖПП. Зокрема, у хворих 1-ї групи ПГСН становила $8,21 \pm 0,74\%$, у хворих 2-ї групи – $17,32 \pm 0,63\%$, що у 2,1 раза вище від попередніх даних ($p < 0,05$), у 3-й групі ПГСН перевищила показник у 1-й групі у 2,9 раза ($p < 0,05$), що вказує на істотний рівень прогресування НАЖПП. Водночас, ЧГСД у хворих 1-ї групи становила $10,23 \pm 0,57\%$, у хворих 2-ї групи – $15,43 \pm 0,48\%$, що на 50,8% вище від попередніх даних ($p < 0,05$), у 3-й групі ЧГСД перевищила показник у 1-й групі на 8,2% ($p > 0,05$), однак була меншою від 2-ї групи спостереження на 28,3% ($p < 0,05$). Отримані дані вказують на те, що проліферативна активність гепатоцитів, яка в нормі є низькою, внаслідок впливу активованих факторів росту зростає із приєднанням запального процесу до НАСП, однак дещо зменшується із зростанням активності цитолітичного синдрому. На користь даного твердження також вказує динаміка показника ЦПІ, який у хворих 1-ї групи становив $0,8-0 \pm 0,002$, хворих 2-ї групи – $1,12 \pm 0,002$, що у 1,4 раза вище попередніх даних ($p < 0,05$), у хворих 3-ї групи – $2,17 \pm 0,007$, який у 2,7 раза перевищив дані 1-ї групи ($p < 0,05$) та вірогідно відрізнявся від 2 групи ($p < 0,05$). Аналіз показників ПН у хворих на НАСГ вказує на незначну їх вираженість. Зокрема, у хворих 2-ї групи ПН становила $21,8 \pm 2,43\%$, у той час, як у хворих 3-ї групи ПН перевищила дані 2-ї групи у 2,1 раза ($p < 0,05$). Наслідком цього було зростання ПА у 2-й групі – у 3,3 раза у порівнянні з показником 1-ї групи

(7,5±0,12 проти 2,3±0,02) (p<0,05), 3-й групі – (11,8±0,32) – відповідно у 5,1 раза (p<0,05).

Аналізуючи структуру фібротичних змін у печінці, а саме їх локалізацію та поширеність у печінковій тканині, було встановлено наявність усіх видів фіброзу, притаманних хронічним дифузним захворюванням печінки. Так, у хворих на НАЖХП перичелюлярний фіброз спостерігався у 100% випадків. Внаслідок надмірного синтезу компонентів ПКМ та відкладання їх у просторі Діссе виникає перисинусоїдальний тип фіброзу, який ми спостерігали у 90% хворих 1-ї групи та у 100% хворих 2-ї, 3-ї груп. Характерною особливістю фіброзу при НАЖХП, на відміну від хронічного вірусного гепатиту В, С, є первинний розвиток перивенулярного фіброзу 3-ї зони, який у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп спостерігався у 100% випадків. Дещо рідше, переважно при НАСГ, спостерігали розвиток фокального, екстенсивного портального та/або перипортального, а також септального видів фіброзу. Таким чином, стає зрозумілим відокремлення алкогольної та неалкогольної ЖХП від розділу Хронічного гепатит, оскільки вона має певні особливості морфологічної картини та закономірності прогресування фіброзу печінки, відмінні від вірусного, аутоімунного та інших різновидів гепатиту.

Висновки

1. Ступінь ураження макровезикулярним стеатозом гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатоз печінки вищий ніж при стеатогепатиті, а ступінь ураження мікроевезикулярним стеатозом, площа ступінчатих та мостовидних некрозів гепатоцитів, індекс проліферації гепатоцитів та ступінь фіброзу печінкової тканини переважають при стеатогепатиті. 2. Характерним є початковий розвиток та переважання перичелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного фіброзу печінки із подальшим приєднанням фіброзу портального та септального типів.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є встановлення кореляційних взаємовідношень між біохімічними та морфологічними маркерами НАСГ, НАСГ та фіброзу печінки.

Література. 1. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольний стеатогепатит: патофізіологія, патоморфологія, клініка і підходи к лечению // Фармагека.- 2003.- №10.- С.31-39. 2. Да-

виденко І.С. Напівавтоматичний кількісний комп'ютерний аналіз мікроскопічного зображення в гістопатології // Бук. мед. вісник.- 2000.- Т.4, №2.- С. 165-169. 3. Сипливый В.А., Марковский В.Д., Петюнин А.Г. и др. Количественный анализ морфологии печени в определении функциональных резервов при ее циррозе // Вісник морфології.- 2003.- № 2.- С. 245-248. 4. Фадеенко Г.Д. „Жировая печень”: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол.- 2003.- №3(13).- С. 9-17. 5. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты // Клин. мед.- 2004.- №7.- С.9-15. 6. 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. 7. Garrity M.M., Burgart L.J., Riehle D.L. et al. Identifying and Quantifying Apoptosis: Navigating Technical Pitfalls // Modern Pathology.- 2003.- Vol.16, N 4.- P.389-394.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА И СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

О.С.Хухлина, И.С.Давыденко, О.С.Воевидка

Резюме. В статье изложены результаты патогистологического исследования биоптатов печеночной ткани при неалкогольной жировой болезни печени у больных с синдромом инсулинорезистентности. Степень поражения макровезикулярным стеатозом гепатоцитов у больных неалкогольным стеатозом печени выше чем при стеатогепатите, а степень поражения микровезикулярным стеатозом, площадь ступенчатых и мостовидных некрозов, индекс пролиферации гепатоцитов и степень фиброза печеночной ткани преобладают при стеатогепатите. Характерным является начальное развитие и преобладание перичелюлярного, перисинусоидального, перивенулярного (центрального) фиброза печени с последующим присоединением фиброза портального и септального типов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени, стеатогепатит, сахарный диабет типа 2, инсулинорезистентность, фиброз печени.

MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND NONALCOHOLIC LIVER STEATOSIS IN PATIENTS WITH SYNDROME OF INSULIN RESISTANCE

O.S.Khukhlina, I.S.Davydenko, O.S.Voyevodka

Abstract. The results of pathohistological research of hepatic tissue at nonalcoholic fatty liver disease in patients with the syndrome of insulin resistance are expounded in the article. The degree of macrovesicular steatosis defeat of hepatocytes in patients with liver steatosis was higher than at steatohepatitis, but the degree of microvesicular steatosis defeat of hepatocytes, the area of necrosis, index of hepatocytes proliferation and the degree of hepatic fibrosis were prevailed at steatohepatitis. Typical are the initial development and predominance of perycellular, perysinusoidal, perivenular (central) liver fibrosis with the subsequent joining of portal and ceptal types of liver fibrosis.

Key words: nonalcoholic liver steatosis, steatohepatitis, diabetes mellitus of type 2, insulin resistance, liver fibrosis

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2005.- Vol.4, №3.- P.92-94

Надійшла до редакції 11.09.2005