

УДК:616.36-003.826+616.36-002.17)-018

МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ СТЕАТОЗУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ТА ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С

О.М. Гаврилюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: стеатоз, алкогольний стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит, вірусний гепатит С.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СТЕАТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ И ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Е.М. Гаврилюк

Обоснование и цель. Алкогольный стеатогепатит (АСГ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и вирусный гепатит С (ВГС) являются самыми частыми причинами цирроза печени в странах Запада. Роль стеатоза в развитии этих заболеваний, а также его диагностическое значение остаются неясными. Целью данной работы было изучение морфологических проявлений стеатоза при хроническом стеатогепатите и вирусном гепатите С на стадии цирротической трансформации.

Материал и методы. В исследование были включены 184 случая АСГ, НАСГ та ВГС на стадии цирротической трансформации. Морфологические проявления стеатоза оценивались при помощи полуколичественных показателей: распространенность (<5%, 5-32,9%, 33-66%, >66% дольки), гистотопография (центролобулярный/перивенулярный, перисептальный/перипортальный, диффузный), тип вакуолей (макровакуольный, смешанный с преобладанием макровакуольного, смешанный с преобладанием микровакуольного).

Результаты и обсуждение. Сравнение особенностей жировой дистрофии печени в четырех группах (АСГ, НАСГ, ВГС и комбинированных заболеваний (КЗ) показало, что в группах АСГ (51,1%) и КЗ (50%) преобладала умеренная/высокая степень распространенности липидных накоплений. При ВГС проявления стеатоза были минимальными или отсутствовали в 52,17% случаев ($p < 0,05$). Диффузные и перивенулярные скопления жировых вакуолей преобладали при АСГ и НАСГ. Частота перипортальных изменений была значительно более высокой при ВГС (40,9%, $p < 0,05$). Макровакуольный стеатоз чаще всего проявлялся при НАСГ (53,2%, $p < 0,01$). При ВГС (72,7%) и КЗ (66,7%) наблюдался смешанный вариант стеатоза с преобладанием макровакуольных изменений.

Выводы. Патогистологические характеристики стеатоза (распространенность, лобулярная гистотопография, тип вакуолей) могут использоваться для дифференциальной диагностики АСГ, НАСГ и ВГС на этапе цирротической трансформации.

Ключевые слова: стеатоз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит С.

MORPHOLOGIC SIGNS OF STEATOSIS IN CHRONIC STEATOHEPATITIS AND VIRAL HEPATITIS C

O.M. Gavrilyuk.

Background and aim. Alcoholic steatohepatitis (ASH), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatitis C virus (HCV) are the most common causes of liver cirrhosis in the Western world. Role of steatosis in the progress of these diseases and its diagnostical significance remains unknown. The aim of the research was to study morphologic signs of steatosis in chronic steatohepatitis and viral hepatitis C virus at cirrhotic transformation stage.

Material and methods. One hundred eighty four cases of ASH, NASH and HCV with the signs of cirrhotic transformation were involved in this study. Morphological signs of steatosis were assessed by using semiquantitative indexes: spreading (<5%, 5-33%, 33-66%, >66% of the lobule), histotopography (centrolobular/perivenular, periportal/periportal, diffuse), type of vacuoles (macrovacuolar, mixed with macrovacuolar predominance, mixed with microvacuolar prevalence).

Results and discussion. Comparison of peculiarities of fatty hepatic dystrophy in four groups (ASH, NASH, HCV and combined pathologies (CP)) showed moderate/high degree of steatosis spreading in ASH (51.1%) and CP (50%). In the group of HCV steatosis was minimal/absent in 52.17% of cases ($p < 0.05$). Diffuse and perivenular fatty accumulations of vacuoles prevailed in ASH and NASH. Frequency of periportal changes was significantly higher in HCV (40.9%, $p < 0.05$). In HCV (72.7%) and CP (66.7%) mixed type of fatty accumulations with macrovacuolar steatosis predominance was observed. Macrovacuolar steatosis significantly prevailed in NASH (53.2%, $p < 0.01$).

Conclusion. Pathohistologic characteristics of steatosis (spreading, lobular histotopography and vacuolar type of steatosis) may be used for differential diagnosis of ASH, NASH and HCV at the stage of cirrhotic transformation.

Key words: steatosis, alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, hepatitis C virus infection.

Вступ. Стеатоз відноситься до найчастіших патогістологічних змін, що виявляються при дослідженні тканини печінки. Незважаючи на рутинність морфологічних проявів, механізми, що призводять до нагромадження ліпідів, є досить складними і тісно пов'язаними з іншими метаболічними процесами [1]. Все це зумовлює існуючу неоднозначність у трактуванні ролі стеатозу при диференційній діагностиці, оцінці активності, стадії розвитку та прогнозу захворювання [2,3,4].

Насьогодні алкогольний стеатогепатит (АСГ), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та вірусний гепатит С (ВГС) є найчастішими причинами розвитку цирозу печінки у економічно розвинених країнах [5,6]. Незважаючи на відмінності в етіології всі три захворювання мають спільні ланки патогенезу та схожі морфологічні прояви. Метою роботи було вивчення морфологічних проявів стеатозу при хронічному стеатогепатиті (алкогольному та неалкогольному) і вірусному гепатиті С на етапі циротичної трансформації.

Матеріал та методи. Було проаналізовано 31 біопсійне та 153 автопсійних досліджень тканини печінки хворих на хронічний стеатогепатит і вірусний гепатит С на етапі циротичної трансформації, проведених у Львівському обласному патологоанатомічному бюро у 2009-2011 рр. Дослідження було ухвалено Комісією

з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

За результатами морфологічного обстеження основна група (184 випадки) була поділена, залежно від етіології, на чотири підгрупи: 1) АСГ, 2) НАСГ, 3) ВГС та поєднання даних захворювань (ПЗ). В групі ПЗ спостерігались чотири види комбінацій: АСГ+ВГС, АСГ+НАСГ, НАСГ+ВГС та АСГ+НАСГ+ВГС.

Підтвердження діагнозу алкогольного стеатогепатиту базувалось на даних анамнезу про тривале зловживання алкоголем (більше 210 грамів на тиждень або 30 грамів на день) та морфологічних проявах алкогольної хвороби – кардіоміопатії, хронічному панкреатиті, алкогольний енцефалопатії та типових змінах в печінці. Вірусний генез вважався достовірним при наявності даних про позитивні маркери вірусного гепатиту С (RNA HCV) та морфологічні ознаки вірусного ураження (критерії METAVIR) [7]. Верифікація діагнозу неалкогольного стеатогепатиту включала виявлення проявів метаболічного синдрому (МС) та морфологічних змін печінки (критерії Brunt, 2010) [8].

Аналіз особливостей стеатозу при різних нозологічних формах (АСГ, НАСГ, ВГС, ПЗ) базувався на дослідженні напівкількісних показників, що відображали основні морфологічні особливості ліпідних

нагромаджень на етапі циротичної трансформації: поширеність стеатозу (<5%, 5-33%, 33-66%, >66% часточки), локалізацію стеатозу (в центрі вузла/перивенулярну, перисептальну/перипортальну, дифузну), тип ліпідних нагромаджень (макроезичулярний, змішаний з переважанням макроезичулярного, змішаний з переважанням мікроезичулярного),

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакета програм "STATISTICA FOR WINDOWS 6.0" (Statsoft, USA). Для виявлення статистичної значущості різниці між підгрупами рангових показників застосовували непараметричний U-критерій Манн-Вітні, для альтернативних характеристик застосовували критерій χ^2 з подальшим оцінюванням відмінності часток (z-критерій).

Результати та обговорення.

У значній кількості випадків стеатоз був фактично відсутнім (табл. 1). При ВГС частота таких випадків сягала 52,17%, а стеатоз понад 66% – лише у 8,7%. Ступінь вираженості стеатозу був найбільшим при АСГ (>66% у 26,67%, а сумарно 33–100% – 51,1%) та при ПЗ (відповідно 22,73% і 50%). При НАСГ ступінь вираженості жирової дистрофії посідав проміжне місце і у цій групі найчастіше траплялися випадки помірного стеатозу (5-33%). Статистично значущі відмінності спостерігались лише при порівнянні групи ВГС з іншими трьома групами.

Стеатоз є морфологічним відображенням метаболічного дисбалансу у гепатоциті. При хронічному стеатогепатиті та ВГС порушуються прямі (поступлення після з'єднання з відповідним рецептором, β -окислення у мітохондріях, ліпогенез, виділення у складі ліпопротеїнів дуже низької щільності та активуються альтернативні шляхи обміну жирних кислот. При цьому у клітині розвивається своєрідна адаптація до нових умов існування, яка супроводжується нагромадженням тригліцеридів. При зміні у мікрооточенні та відновленні звичайного клітинного обміну ліпідні депо можуть зменшуватись, але за інших умов вони стають джерелом токсичних сполук–декарбоксілованих жирних кислот (ЖК), продуктів перекисного окислення ліпідів– і сприяють загибелі клітини [9]. Тому наявність та поширеність стеатозу може розцінюватись як своєрідний «фоновий» стан для розвитку стеатогепатиту та цирозу. При ВГС, крім описаного варіанту «метаболічного» стеатозу, спостерігається безпосередній вплив вірусних протеїнів на клітинні механізми виділення ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які використовуються вірусом під час реплікації, і нагромадження ліпідів.

Згідно наших результатів стеатоз був найменш виражений саме при ВГС, що можна пояснити дослідженням випадків на етапі циротичної

**Залежність ступеня поширеності стеатозу від захворювання
(АСГ, ВГС, НАСГ та ПЗ)**

№	Група	<5%		5-33%		33-66%		>66%		P (критерій Манн-Вітні)
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1	АСГ (n=45)	15	33,33	7	15,56	11	24,44	12	26,67	$P_{1-2}=0,07$
2	ВГС (n=46)	24	52,17	13	28,26	5	10,87	4	8,7	$P_{1-3}=0,50$
3	НАСГ (n=49)	11	22,45	20	40,82	12	24,49	6	12,24	$P_{1-4}=0,96$
4	ПЗ (n=44)	12	27,27	10	22,73	12	27,27	10	22,73	$P_{2-3}=0,006$ $P_{2-4}=0,003$ $P_{3-4}=0,41$

трансформації, коли реплікація вірусів, імовірно, вже не є значною.

Щодо локалізації стеатозу (табл. 2), то найчастіше спостерігалась дифузна жирова дистрофія, яка при НАСГ виявлялась у 57,9% усіх випадків стеатозу, а при ПЗ – у 59,4%; у групах АСГ і НАСГ він часто мав також перивенулярний характер. Натомість, при цирозі вірусного генезу у 40,9% випадків стеатозу він мав перисептальний/перипортальний характер, завдяки чому ця група значно відрізнялась від інших.

Локалізація ліпідних нагромаджень залежить від переважаючого патогенетичного механізму стеатозу та наявності зональності у структурній організації печінкової часточки. Акумуляція тригліцеридів у гепатоцитах може бути результатом: посиленого поступлення вільних жирних кислот, підвищеного ліпогенезу, пониженого окислення ЖК та порушеного виділення ЛПДНЩ [9]. При хронічному стеатогепатиті та ВГС задіюються всі чотири механізми,

але на різних стадіях захворювання можливе переважання певного механізму [10]. Так, на ранніх стадіях АСГ описано домінування посиленого ліпогенезу, при ВГС – ураження мітохондрій з пригніченням окислення ЖК [11], при НАСГ – посилене поступлення вільних ЖК [9]. Пізніше спостерігається значний дисбаланс у проміжному метаболізмі вуглеводів, жирів, що призводить до задіювання всіх чотирьох механізмів стеатозу. Відомо, що деякі відділи часточки характеризуються різною інтенсивністю метаболічних процесів: у перипортальних відділах переважають глюконеогенез та окислення ЖК, а в центролобулярних – гліколіз та ліпогенез; відмінності у виділенні ЛПДНЩ у цих зонах не описані [1]. Одержані нами результати показали, що на стадії циротичної трансформації гістотопографія ліпідних нагромаджень не відрізнялась від змін, описаних для більш ранніх стадій гепатиту.

Макровакуольний стеатоз (табл. 3)

Таблиця 2

Частота переважної локалізації стеатозу при АСГ, ВГС, НАСГ та ПЗ

№	Група	Дифузно		Перивенулярно (ЦВ)		Перисептально/перипортально		Значущість різниці**
		Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*	
1	АСГ	14	31,11/46,7	12	26,67/ 40	4	8,89/ 13,3	$P_{1-2} < 0,05 / < 0,05$ $P_{1-3} > 0,1 / > 0,1$ $P_{1-4} > 0,1 / > 0,1$ $P_{2-3} < 0,01 / < 0,01$ $P_{2-4} < 0,05 / = 0,1$ $P_{3-4} > 0,1 / = 0,1$
2	ВГС	10	21,74/ 45,5	3	6,52/ 13,6	9	19,57/ 40,9	
3	НАСГ	22	44,9/ 57,9	15	30,61/ 39,5	1	2,04/ 2,6	
4	ПЗ	19	43,18/ 59,4	8	18,18/ 25	5	11,36/ 15,6	

Примітки:

* у чисельнику – % від усіх випадків даної етіогрупи, у знаменнику – від випадків з наявним стеатозом.

** У знаменнику – порівняння в межах підгрупи випадків з наявним стеатозом.

у випадку НАСГ спостерігався більш ніж у половини випадків стеатозу (53,2%), натомість в інших групах найчастіше стеатоз мав змішаний характер з переважанням макровакуольних змін: при ВГС до 72,7% усіх випадків стеатозу, при ПЗ – 66,7%. При ПЗ та ВГС його частота була меншою (15,91% та 10,87% відповідно). Найменшою у всіх групах була частота мікровакуольних змін. Отже, за типами стеатозу виявлено значущу

відмінність групи НАСГ від трьох інших груп.

Ліпідні вакуолі є цитоплазматичними органелами нагромадження, які містять гідрофобне ядро з тригліцеридів та ефірів холестеролу, зв'язане з моношаром фосфоліпідів і поверхневими білками, які виконують різноманітні функції, включаючи участь у метаболізмі ліпідів, внутрішньоклітинному транспорті та сигнальній трансдукції. Розмір вакуолей жиру

Таблиця 3

Частота різних типів стеатозу при АСГ, ВГС, НАСГ та ПЗ

№	Група	Макростеатоз		Змішаний (переважно мікро)		Змішаний (переважно макро)		Значущість різниці**
		Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*	
1	АСГ	11	24,44/36,7	2	4,44/ 6,7	17	37,78/ 56,7	$P_{1-2} > 0,1 / > 0,1$ $P_{1-3} = 0,055 / < 0,05$ $P_{1-4} > 0,1 / > 0,1$ $P_{2-3} < 0,01 / < 0,01$ $P_{2-4} < 0,01 / > 0,1$ $P_{3-4} < 0,01 / < 0,01$
2	ВГС	5	10,87/22,7	1	2,17/ 4,5	16	34,78/ 72,7	
3	НАСГ	24	48,98/ 53,2	0	0	14	28,57/ 46,8	
4	ПЗ	7	15,91/ 21,9	1	2,27/ 3,1	24	54,55/ 66,7	

Примітки:

* у чисельнику – % від усіх випадків даної етіогрупи, у знаменнику – від випадків з наявним стеатозом.

** Порівняння в межах підгрупи випадків з наявним стеатозом.

зумовлений складом білків (периліпіну, адіпофіліну та інших) на їх поверхні, які регулюють процеси злиття мікровакуолей у великі та розпад макровакуолей на дрібніші структури [12]. Імовірно, великі вакуолі є відображенням відносно стабільного стану гепатоцита, в порівнянні з мікровакуольними змінами. Результати нашого дослідження показали значуще переважання макровакуольних змін при НАСГ, які асоціювались з порівняно незначними ознаками гістологічної активності та тканинної перебудови.

Висновки

Аналіз морфологічних проявів стеатозу у 184 випадках хронічного стеатогепатиту та вірусного гепатиту С на етапі циротичної трансформації показав, що ступінь поширеності ліпідних

нагромаджень був високим при алкогольному стеатогепатиті та поєднаних захворюваннях і мінімально вираженим при вірусних ураженнях.

Гістотопографія ліпідних нагромаджень на стадії формування цирозу відображала загальні тенденції, характерні для захворювань: дифузний стеатоз та перивенулярні нагромадження переважали при алкогольному та неалкогольному стеатогепатиті, перипортальні зміни найчастіше виявлялись при вірусному гепатиті С.

Макровакуольні ліпідні нагромадження домінували при неалкогольному стеатогепатиті; при алкогольному та вірусному ураженні стеатоз мав змішаний характер з переважанням макровакуольних змін.

Література

1. Postic C. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice / C.Postic, J Girard // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – Vol.118, №3. – P.829-838.
2. Dowman J.K. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / J.K.Dowman, J.W.Tomlison, P.N.Newsome // *Q J Med*. – 2010. – Vol.103. – P.71-83.
3. Hwang S.J. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? / S.J.Hwang, S.D.Lee // *J GastroenterolHepatol*. – 2011. – Suppl 1. – P. 96-101.
4. Purohit V. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver / V.Purohit, B.Gao, B.Song // *Alcohol ClinExp Res*. – 2009. – Vol.33, №2. – P.191-205.
5. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C / D. Lavanchy // *Liver International*. – 2009. – Vol. 29. – P.74-81.
6. Williams R. Global challenges in liver disease / R. Williams // *Hepatology*. – 2006. – V. 44. – P. 521-526.
7. Bedossa P. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group / P.Bedossa, T.Poynard // *Hepatology*. – 1996. – № 24. – P.289-293.
8. Brunt E.M. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease / E.M.Brun, D.G.Tiniakos // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16, I. 42. – P. 5286-5296.
9. Pettinelli P. Molecular mechanisms of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease / P.Pettinelli, A.M.Obregon, L.A.Videla // *Nutr Hosp*. – 2011. – Vol.26. – P.441-450.
10. Mueller S. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination / S.Mueller, G.Millonig, H.K.Seitz // *World J Gastroenterol*. – 2009. – Vol.15. – P.3462-3471.
11. Del Campo J.A. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: A way out for virus? / J.A.Del Campo, M.Romero-Gomez // *World J Gastroenterol*. – 2009. – Vol.15. – P.5014-5019.
12. Bickel P.E., Tproteins P.A., an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores / P.E.Bickel, J.T.Tanse, M.A.Welte // *Biochim Biophys Acta*. – 2009. – Vol. 6. – P.419-440.