

V.H.Mischuk, O.Z.Venhrovych, N.S.Havryliuk

The Effectiveness of Combined Therapy of Phosphogliv and S-Ademetionine in Patients with Chronic Hepatitis of Mixed Etiology

Summary: The chronic hepatitis mixed etiology frequency growth, as well as an insufficiently discovered efficacy of combined use of different groups of drugs, high cost of antiviral therapy, insufficient and short its effect, development of side effects determines searching and study of the effectiveness of other medications.

We studied the effectiveness of combined use of phosphogliv and S-ademetionine in patients with chronic hepatitis of mixed etiology. The study included 36 patients with chronic hepatitis with high expression of cytolytic syndrome divided into 2 groups, one of which against the background of basic therapy received phosphogliv 5 g (2 vials) intravenous first 5 days, and then 2 capsules 3 times a day for two weeks in combination with S-ademetionine 800 mg intravenous first week and 400 mg per day 2 weeks, and the second only basic therapy and S-ademetionin in a similar scheme.

Inclusion in the complex therapy of phosphogliv and S-ademetionine contributed a more rapid disappearance of dyspeptic syndrome, hepatomegaly, significant decrease in the organism of the TNF2 level, as well as the IL-6, in the presence of a trend to reduce in data cytokine in patients who receive only S-ademetionine. Under the influence of therapy of phosphogliv and S-ademetionine the level of transaminase decreased in 3.4 times, while in the control group only in 1.5-1.6 times. The pronounced effect of combination therapy of phosphogliv and S-ademetionine on the level of total bilirubin, cholinesterase, an indicator thymol test is singled out.

Combined use of phosphogliv and S-ademetionine enhances the effect of each other, providing membrane-stabilizing and immunomodulatory effects and can be recommended for the treatment of mixed hepatitis with high levels of cytolytic syndrome.

Keywords: mixed hepatitis, phosphogliv, S-ademetionine.

Надійшла 10.06.2013 року.

УДК 612.357.6 + 613.642 + 616.379

Надбродна О.Ю.

Особливості морфометричних параметрів гепатоцитів при первинному неалкогольному стеатогепатиті в поєднанні з жовчнокам'яною хворобою

Кафедра патоморфології та судової медицини (зав. каф. – проф. І.О.Михайлюк)

Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме: Проведено аналіз 80 випадків первинного неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з патологією жовчного міхура та без неї (жінки віком 36-74 роки), досліджено морфометричні показники гепатоцитів в залежності від їх зонального розміщення в печінкових часточках. Результати дослідження показали, що функціональна активність гепатоцитів різних зон печінкових часточок достовірно відрізняється під час порівняння з контрольною групою. Найглибших змін зазнавали клітини 3 зони, які є периферичними, тобто кровопостачання в них розвинуто гірше, в порівнянні із зоною 1 і 2. Також інтенсивність морфометричних змін коливалась залежно від наявності поєднаної патології – найзначніших ушкоджень зазнавали гепатоцити пацієнтів першої групи дослідження, дещо менших – другої групи пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом та некалькульозним холециститом. Найменша інтенсивність ушкодження спостерігалась у групі пацієнтів без поєднаної патології жовчного міхура. Визначення ступеня пошкодження гепатоцитів різних зон має важливе значення для корекції профілактики та лікування неалкогольного стеатогепатиту.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гепатоцит, площа профілю гепатоцита, площа профілю ядра, ядерно-цитоплазматичний індекс.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Печінці належить провідна роль у забезпеченні метаболічних процесів в організмі [1,2]. Однією з провідних проблем сучасної гепатології є неалкогольний стеатогепатит, який відображає ураження печінки у осіб, які не зловживають алкоголем, і характеризується поєднанням жирової дистрофії та гепатиту [3,4]. Часто дана патологія поєднується з патологією жовчного міхура, зокрема калькульозним чи некалькульозним холециститом, що супроводжується клінічними, морфологічними і, відповідно, функціональними змінами гепатобілярного тракту [5,6].

Мета дослідження. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку та можливого поглиблення морфологічних змін характерних для однієї патології наявністю іншої.

Матеріал і методи дослідження

Проведено аналіз морфометричних показників печінки при неалкогольному стеатогепатиті. Пацієнтів (80 випадків, жінки віком 36-74 роки) розділено на три групи:

1-а група – хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з калькульозним холециститом;

2-а група - хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з некалькульозним холециститом;

3-я група - хворі на неалкогольний стеатогепатит, без патології жовчного міхура.

Контрольна група - практично здорові люди, в яких виключені захворювання гепатобілярної системи.

Для морфологічних досліджень біопсійний матеріал тканин печінки фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну. Гістологічні мікропрепарати забарвлювали гематоксилином та еозином. Вивчення препаратів та їх морфометричне дослідження проводилось за допомогою фотосистеми Olympus на базі мікроскопа BX 41 з використанням програм Olympus DP-Soft (Version 3:1) і Microsoft Excel. Усі цифрові дані піддавали статистичній обробці за допомогою пакета Statistica 7.0 (StarSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

У процесі проведеного морфометричного дослідження оцінено такі показники гепатоцитів, в залежності від розташування в часточці, а саме від приналежності до однієї з трьох зон: площа гепатоцита, площа профілю ядра, ядерно-цитоплазматичний індекс. Гепатоцити здорової людини мають сталі морфометричні характеристики. Площа профілю гепатоцита становить $(180,19 \pm 2,50)$ мкм² в середньому, площа ядра – $(34,82 \pm 0,90)$ мкм². Після проведеного дослідження було виявлено, що, як у здорових осіб, так і у хворих на неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з патологією жовчного міхура чи її відсутністю, серед гепатоцитів зустрічаються клітини з різною площею профілю. Найбільша кількість гепатоцитів пацієнтів (близько 80%) мають площу від 55,0 до 150,0 мкм², тоді як у здорових людей даний показник коливався в межах від 100,0 до 250 мкм² (близько 85% гепатоцитів). Аналізу підлягали всі гепатоцити на визначеній площі зрізу, тобто не проводилась спеціальна вибірка, а досліджувались всі клітини в полі зору. Для оцінки ступеня ушкодження клітин важливе значення має визначення їх кількості різних розмірів. Характеристика показників площі профілю гепатоцитів, залежно від їх зонального розміщення, наведена нижче.

Оцінюючи дані, наведені в таблиці 1, можемо стверджувати, що у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з патологією жовчного міхура (калькульозний холецистит) показники площі гепатоцита значно зменшувались

Таблиця 1. Морфометричні параметри площі профілю гепатоцитів в залежності від їх зонального розміщення в часточці

Зони ацинуса гепатоцита	Неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з калькульозним холециститом	Неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з некалькульозним холециститом	Неалкогольний стеатогепатит без патології жовчного міхура	Здорові
1 зона (мкм ²)	123,92±0,82 p**<0,001 p***<0,001 p****<0,01	132,53±0,45 p*<0,001 p***<0,01 p****<0,001	138,42±0,27 p*<0,001 p**<0,01 p****<0,001	193,79±0,45 p*<0,01 p**<0,001 p***<0,001
2 зона (мкм ²)	123,06±0,64 p**<0,001 p***<0,001 p****<0,01	128,57±0,86 p*<0,001 p***<0,01 p****<0,001	133,45±0,14 p*<0,001 p**<0,01 p****<0,001	187,48±0,77 p*<0,01 p**<0,001 p***<0,001
3 зона (мкм ²)	122,61±0,05 p**<0,001 p***<0,001 p****<0,01	124,54±0,32 p*<0,001 p***<0,01 p****<0,001	130,34±0,82 p*<0,001 p**<0,01 p****<0,001	184,55±0,36 p*<0,01 p**<0,001 p***<0,001

Примітка: * - 1 група, ** - 2 група, *** - 3 група, **** - контрольна група

в порівнянні з такими показниками контрольної групи. Відповідно до приналежності певній з трьох зон ацинуса, площа гепатоцита змінювалась, що вказує на причинно-наслідковий зв'язок між ступенем вираженості патології та функціональним розташуванням уражених клітин. Так, показник площі в першій зоні становив 123,9282±0,033 мкм², в другій – 123,0664±0,039 мкм², в третій – 122,6105±0,055 мкм² відповідно. Коливання числових значень в різних зонах ацинуса свідчить про взаємозв'язок між ступенем кровопостачання та морфометричними змінами в гепатоцитах. Аналіз показав, що в пацієнтах з неалкогольним стеатогепатитом та некалькульозним холециститом площа профілю гепатоцитів також зменшувалась, порівняно з нормальними показниками – 132,5354±0,617 мкм² в першій зоні ацинуса, 128,5786±0,5 мкм² в другій і 124,5432±0,352 мкм² в третій (p<0,001). Проаналізувавши дані таблиці робимо висновок, що показники площі профілю гепатоцита в групі з неалкогольним стеатогепатитом, без патології жовчного міхура найбільш наближені до таких показників у здорових людей, в порівнянні з іншими групами дослідження (коливання в межах 193,79±0,48 мкм² - 184,55±0,52 мкм² (p<0,01)). У хворих третьої групи дослідження спостерігається закономірність, як і в контрольній групі практично здорових людей: зростає кількість клітин з меншою площею профілю, а число гепатоцитів з площею більше 200,0 мкм² значно зменшується. Водночас кількісний показник дрібних гепатоцитів стрімко зростає при неалкогольному стеатогепатиті, як в поєднанні з патологією жовчного міхура, так і за її відсутності, у співставленні з кількістю здорових дрібних гепатоцитів.

Такі диспропорційні зміни показників площі профілю гепатоцитів свідчить про пошкодження різного ступеня важкості: найглибше воно проявляється в клітинах при неалкогольному стеатогепатиті в поєднанні з калькульозним холециститом, меншою мірою – при неалкогольному стеатогепатиті в поєднанні з некалькульозним холециститом, найменше ушкодження, порівняно зі здоровими клітинами, бачимо в гепатоцитах з неалкогольним стеатогепатитом, але без патології жовчного міхура. Загалом такі зміни можуть свідчити про зменшення паренхіми печінки, що значною мірою проковує порушення її функцій. Залежно від зонального розміщення в ацинусі гепатоцита, навіть в межах однієї групи дослідження, спостерігались значні коливання показників площі. Найглибші зміни виявляються в клітинах третьої зони, тоді як в першій зоні вони дещо менші.

Проводилось визначення площі профілю ядер гепатоцитів при неалкогольному стеатогепатиті поєданого з калькульозним, некалькульозним холециститом та без патології

Таблиця 2. Морфометричні параметри площі профілю ядер гепатоцитів залежно від їх зонального розміщення в часточці

Зони ацинуса	Неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з калькульозним холециститом	Неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з некалькульозним холециститом	Неалкогольний стеатогепатит без патології жовчного міхура	Здорові
1 зона (мкм ²)	14,30±0,43 p**<0,05 p***<0,001 p****<0,001	17,43±0,85 p*<0,05 p***<0,05 p****<0,01	20,52±0,94 p*<0,001 p**<0,05 p****<0,001	39,07±0,46 p*<0,001 p**<0,01 p***<0,001
2 зона (мкм ²)	17,21±0,37 p**<0,05 p***<0,001 p****<0,001	20,40±0,97 p*<0,001 p***<0,05 p****<0,01	23,27±0,93 p*<0,001 p**<0,05 p****<0,001	36,07±0,45 p*<0,001 p**<0,01 p***<0,001
3 зона (мкм ²)	20,49±0,79 p**<0,05 p***<0,001 p****<0,001	23,3±0,79 p*<0,05 p***<0,05 p****<0,01	26,33±0,7 p*<0,001 p**<0,05 p****<0,001	33,02±0,62 p*<0,001 p**<0,01 p***<0,001

Примітка: * - 1 група, ** - 2 група, *** - 3 група, **** - контрольна група

жовчного міхура. В середньому площа профілю ядер хворих значно зменшувалась (близько 20,79±7,33 мкм² (p<0,001)), порівняно з площею профілю ядер здорових людей (близько 36,03±0,73 мкм²). Характеристика показників площі профілю ядра, залежно від зонального розміщення гепатоцита наведена нижче.

Схожа залежність між числовими змінами площі ядра та приналежності гепатоцита до певної з трьох зон спостерігається й після оцінки даних таблиці. Тобто, найістотніші зміни спостерігались в гепатоцитах третьої зони ацинуса в першій групі дослідження і поступово зменшувались в другій та першій зонах. Аналогічну картину бачимо і в другій та третій групі дослідження. Оцінюючи кількісний розподіл гепатоцитів залежно від площі профілю їх ядра, можна встановити, що у здорових кількість клітин з площею профілю ядра 10,0-20,0 мкм² становила 1,34%, тоді як у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з калькульозним холециститом зростає до 32,16%, в поєднанні з некалькульозним холециститом – до 14,43%, і значно меншим (9,79%) він був за умови відсутності патології жовчного міхура. Спостерігалась велика різниця між кількістю ядер із площею 30,0-40,0 мкм²: у гепатоцитах здорових людей їх показник становив 47,12%, у хворих на неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з патологією жовчного міхура він стрімко зменшувався (від 9,34 до 16,10%). Порівняно незначно знижувався він у хворих з відсутністю патології жовчного міхура – 29,15%. Відсотковий показник кількості ядер з площею профілю 20,0-30,0 мкм² у здорових людей – 23,12%, у хворих на неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з патологією жовчного міхура він дещо збільшувався і становив 59,02-24,45%. Майже не змінювалось його значення у хворих з відсутністю патології жовчного міхура – 22,23%. Характерною особливістю, що простежувалась в дослідженні, була поява ядер з площею профілю менше 10 мкм² у хворих на неалкогольний стеатогепатит, тоді як у контрольній групі ядра з такою площею були відсутні. Великі ядра, що сягали площею понад 50 мкм², займали 10,07% серед відсоткового розподілу в гепатоцитах здорових людей, а в пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з калькульозним холециститом дані ядра зникали.

Отже, порівнявши два вищезазначених показники, слушно буде зауважити, що зменшення площі профілю гепатоцитів супроводжувалось зменшенням площі профілю ядер, як у хворих на неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з патологією жовчного міхура, так і при відсутності патології жовчного міхура. Також на основі проведеного морфометричного аналізу можна стверджувати, що у хворих з наяв-

Таблиця 3. Показники ядерно-цитоплазматичного індексу в пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з жовчочкам'яною хворобою

Зони ациноса	Неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з калькульозним холециститом	Неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з некалькульозним холециститом	Неалкогольний стеатогепатит без патології жовчного міхура	Здорові
1 зона	0,83±0,43 p**<0,001 p***<0,01 p****<0,05	1,43±0,85 p*<0,001 p**<0,05 p****<0,01	1,68±0,94 p*<0,01 p**<0,05 p****<0,001	2,07±0,46 p*<0,05 p**<0,01 p****<0,001
2 зона	0,71±0,37 p**<0,001 p***<0,01 p****<0,05	1,4±0,97 p*<0,001 p**<0,05 p****<0,01	1,37±0,93 p*<0,01 p**<0,05 p****<0,001	2,07±0,45 p*<0,05 p**<0,01 p****<0,001
3 зона	0,3±0,79 p**<0,001 p***<0,01 p****<0,05	1,33±0,79 p*<0,001 p**<0,05 p****<0,01	1,36±0,7 p*<0,01 p**<0,05 p****<0,001	2,12±0,62 p*<0,05 p**<0,01 p****<0,001

Примітка: * - 1 група, ** - 2 група, *** - 3 група, **** - контрольна група

ним калькульозним чи некалькульозним холециститом кількість гепатоцитів зі зменшеними розмірами ядер була значно більшою, ніж у пацієнтів, що страждали тільки від неалкогольного стеатогепатиту.

Оцінюючи співвідношення між площею профілю ядра і площею профілю гепатоцита, теж можна виявити неоднакові показники у різних клітинах. Характеристика значень ядерно-цитоплазматичних індексів наведена в таблиці 3.

Отже, для кожної клітини він має своє стале значення, що свідчить про постійний, взаємозалежний зв'язок між площею гепатоцита та площею його ядра. Порушення таких співвідношень може характеризувати морфометричні зміни, як в гепатоциті в загальному, так і в ядрі. У хворих з неалкогольним стеатогепатитом в поєднанні з калькульозним і некалькульозним холециститом співвідношення між показником площі профілю ядра і показником площі профілю гепатоцита сягало в середньому 0,71±0,037 та 1,4±0,97 відповідно, у хворих з неалкогольним стеатогепатитом без поєднаної патології жовчного міхура воно становило в середньому 1,37±0,93 (p<0,005). А в контрольній групі серед здорових людей відзначався середній показник 2,07±0,45 (p<0,001). Тобто в гепатоцитах з патологією частка ядра зменшувалась, а частка цитоплазми збільшувалась, при цьому і площа ядра, і площа самого гепатоцита зменшувалась.

Висновки

Аналізуючи проведені дослідження, можна стверджувати, що показники морфометричних параметрів гепатоцита мають причинно-наслідковий зв'язок із зональним розміщенням їх в ациносі. Найглибших змін зазнавали клітини 3 зони, які є периферичними, тобто кровопостачання в них розвинуто гірше, порівняно із зоною 1 і 2. Також інтенсивність морфометричних змін коливалась залежно від наявності поєднаної патології – найзначніших ушкоджень зазнавали гепатоцити пацієнтів першої групи дослідження, дещо менших – другої групи пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом та некалькульозним холециститом. Найменша інтенсивність ушкодження спостерігалась у групі пацієнтів без поєднаної патології жовчного міхура.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення морфофункціонального стану печінки при неалкогольному стеатогепатиті в поєднанні з патологією

жовчного міхура є актуальною проблемою, тому вирішення її є необхідною умовою для подальшої розробки лікувально-профілактичних заходів.

Література

1. 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, № 1. — P. 49-56.
2. Мансуров Х.Х. Клинико-морфологические особенности неалкогольного стеатогепатита / Х.Х. Мансуров, Г.К. Мироджов, Ф.Х. Мансурова и др. // *Клин. медицина*. — 2005. — Т. 83, № 4. — С. 37-40.
3. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 45. — P. 846-854.
4. Циммерман Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты / Я.С. Циммерман // *Клин. медицина*. — 2004. — Т. 82, № 7. — С. 9-14.
5. Буеверов А.О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия / А.О. Буеверов // *Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение: Методическое пособие* / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ООО «Изд. дом «М-Вести», 2004. — С. 32-43.
6. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на проблему / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // *Мистецтво лікування*. — 2005. — № 3(19). — С. 58-63.

Надбродная О.Ю.

Особенности морфометрических показателей гепатоцитов при первичном неалкогольном стеатогепатите в сочетании с желчнокаменной болезнью

Резюме. Проведен анализ 80 случаев первичного неалкогольного стеатогепатита в сочетании с патологией желчного пузыря и без нее (женщины в возрасте 36-74 года), исследованы морфометрические показатели гепатоцитов в зависимости от их зонального размещения в печеночных долях. Результаты исследования показали, что функциональная активность гепатоцитов различных зон печеночных долек достоверно отличается при сравнении с контрольной группой. Глубоким изменениям подвергались клетки 3 зоны, которые являются периферическими, т.е. кровоснабжение в них развито хуже, по сравнению с зоной 1 и 2. Также интенсивность морфометрических изменений колебалась в зависимости от наличия совмещенной патологии - значительным повреждением подвергались гепатоциты пациентов первой группы исследования, несколько меньшим - второй группы пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и некалькульозным холециститом. Наименьшая интенсивность повреждения наблюдалась в группе пациентов без совмещенной патологии желчного пузыря. Определение степени повреждения гепатоцитов различных зон имеет важное значение для коррекции профилактики и лечения неалкогольного стеатогепатита.

O.Y. Nadbrodna

Morphometric Parameters of Hepatocytes in Primary Nonalcoholic Steatohepatitis in Conjunction with Cholelithiasis

Summary. We analysed 80 cases of primary nonalcoholic steatohepatitis in conjunction with the pathology of the gallbladder and without it (women in age of 36-74 years) and studied morphometric parameters of hepatocytes according to their zonal location in hepatic lobules. The results showed that the functional activity of hepatocytes of different zones in liver lobules was significantly different in comparison with the control group. The most profound changes in cells subjected to third area which is peripheral. Also morphometric changes of varying intensity depending on the availability of comorbidity - the most significant damage to hepatocytes exposed patients of the first group of study, somewhat smaller - the second group of patients with nonalcoholic steatohepatitis and non-calculous cholecystitis. The lowest intensity of damage was observed in patients without comorbidity gallbladder. Determination of hepatocyte damage in different zones is essential to correct the prevention and treatment of nonalcoholic steatohepatitis.

Надійшла 13.05.2013 року.