

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

© Гаврилюк О. М.

УДК 616.36-003.826+616.988.84)-018.2-003.93

Гаврилюк О. М.

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФІБРОЗУ, РЕПАРАЦІЇ ТА РЕОРГАНІЗАЦІЇ
ТКАНИННОЇ СТРУКТУРИ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ТА
ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С****Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)**

Дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему «Вивчення патоморфологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, печінки, серцево-судинної і репродуктивної систем та пухлин системи крові з метою вдосконалення їх морфологічної діагностики», № держ. реєстрації 0108U001134.

Вступ. Алкогольний, неалкогольний стеатогепатит та вірусний гепатит С відносяться до найчастіших причини розвитку цирозу печінки у соціально розвинених країнах [2,12]. При хронічних формах захворювань особливості перебігу залежать від процесів фіброзу та репарації, а на кінцевих стадіях хвороб велике значення набуває також тканинна перебудова органу. В печінці ці процеси інтенсивно вивчаються [3,8,9], але багато питань щодо клітинних кооперацій, клітинно-матриксних взаємодій та патоморфологічних проявів залишаються відкритими. В більшості досліджень ці процеси вивчаються при окремих нозологічних формах [1,7]. Окремо досліджуються механізми та прояви фіброгенезу, ангиогенезу та дуктулярної реакції [6,10,11].

Метою роботи було комплексне дослідження особливостей фіброзу, репарації та тканинної реорганізації печінки при хронічному стеатогепатиті та вірусному гепатиті С.

Об'єкт і методи дослідження. 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 р. р. 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) [4]. Верифікація діагнозу неалкогольного стеатогепатиту включала виявлення проявів метаболічного синдрому (МС) та морфологічних змін печінки (критерії Brunt, 2010) [5].

Аналіз особливостей процесів фіброзу та репарації при різних нозологічних формах (АСГ, НАСГ, ВГС, ПЗ) базувался на дослідженні напівкількісних показників, що відображали основні патологічні процеси на етапі циротичної трансформації: тип склерозу (перичелюлярний, септальний, перидуктулярний), тип дуктулярної реакції (дифузна, перисептальна), тип нодулярності (збережена гістоархітектоніка, макровузли, мікровузли), тип септ (portoportalні, portoportalні і portocentralні, перинодулярні), варіант реорганізації паренхіми (дискомплексація балок, потовщення балок та поліморфізм гепатоцитів, гландулярні структури), варіант реорганізації мікроциркуляторного русла (МЦР) (збережені співвідношення між центральними венами та портальними трактами, поодинокі інтра- та перисептальні судини; множинні інтра- та перисептальні судини).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакету програм "STATISTICA FOR WINDOWS 6. 0" (Statsoft, USA). Розраховували 95% довірчий інтервал середнього значення. 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). Для виявлення незалежно значущих предикторів належності випадку до певної групи було проведено багатофакторний покроковий дискримінантний аналіз (тип «forward-stepwise»).

Результати досліджень та їх обговорення. За частотою різних типів склерозу виявлено високозначущу різницю між усіма чотирма етіологічними

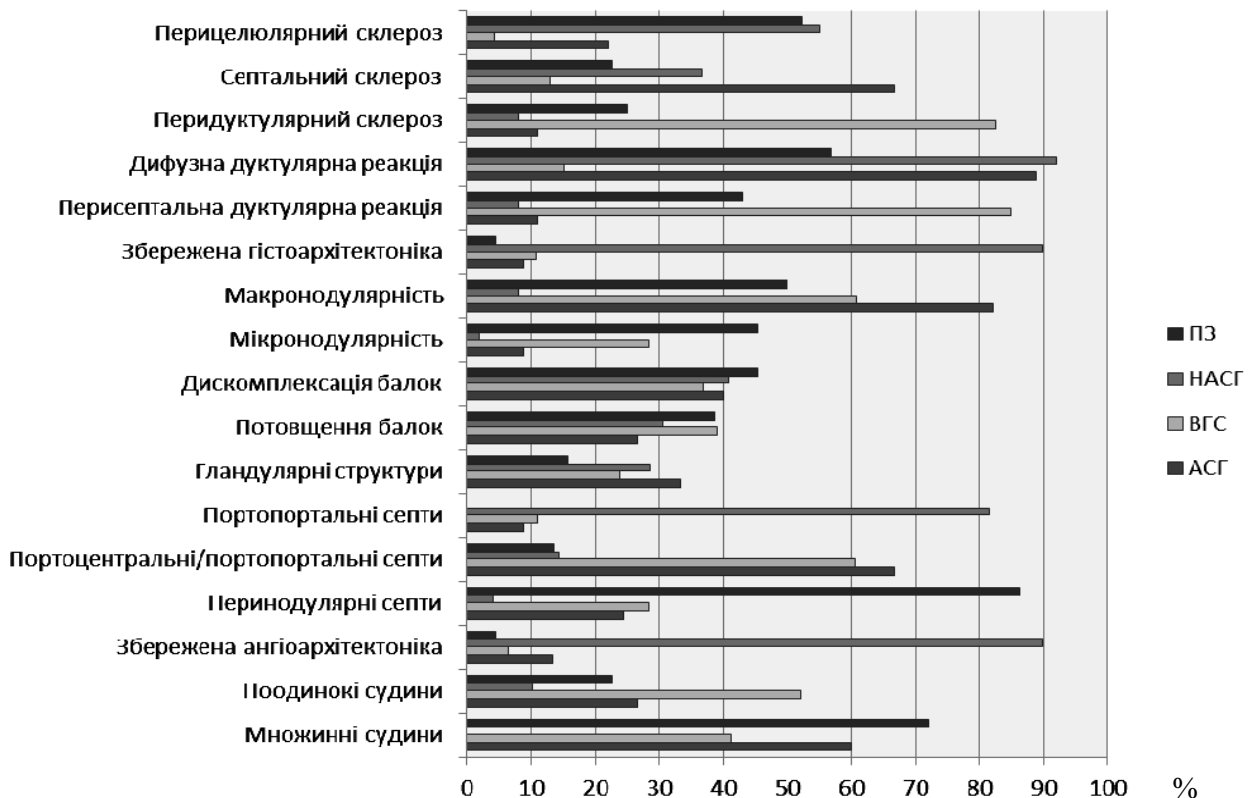


Рис. Прояви фіброзу, дуктулярної реакції та тканинної реорганізації при алкогольному стеатогепатиті (АСГ), вірусному гепатиті С (ВГС), неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) та поєднаних захворюваннях (ПЗ).

групами (рис.). При НАСГ та при ПЗ найчастіше спостерігався ПЦС – відповідно 55,1% (95% ДІ 43,2-73,0%) і 52,3% (95% ДІ 36,7-67,5%) (переважання ПЦС у цих групах не є значущим $p>0,1$). Фактично, відмінність між цими двома групами зумовлена частотою не власне ПЦС, а різною частотою СС і ПДС. Натомість СС значуще переважав при АСГ – 66,7% (95% ДІ 51-80%) ($p=0,03$). ПДС значуще переважав у хворих з ВГС – 82,6% (95% ДІ 6,6-92,2%) ($p=0,02$). Дифузна дуктулярна реакція значуще переважала ($p<0,01$) при НАСГ (91,84%, 95% ДІ 75,9-96,3%) і при АСГ (88,89%, 95% ДІ 80,4-97,7%) без значущої різниці між цими двома групами. Перисептальна дуктулярна реакція переважала при ВГС (84,78%, 95% ДІ 71,1-93,7%). При ПЗ обидва варіанти локалізації виявлялись приблизно з однаковою частотою: дифузна – 56,72% (95% ДІ 41,0-71,7%), а перисептальна – 43,18% (значущого переважання немає $p>0,1$).

При порівнянні досліджуваних груп були виявлені значущі відмінності за частотою варіантів нодулярності. При НАСГ спостерігався переважно (переважання значуще, $p<0,01$) септальний склероз із збереженою гістоархітектонікою, місцями з утворенням нечітких вузлів (89,8%; 95% ДІ 77,8-96,6%). Сформовані вузли при цій патології виявлялись лише у 8,16% (великі) та у 2,04% (дрібні). Натомість при АСГ значуще переважали великі вузли (82,22%; 95% ДІ 67,9-92%). Відносно рідше, близько половини усіх випадків (переважання не значуще; $p>0,1$)

великі вузли спостерігались при ВГС (60,87%; 95% ДІ 45,4-77,9%) і при ПЗ (50%), однак при останньому дрібні вузли спостерігались майже з такою ж частотою (45,45%; 95% ДІ 34,6-65,4%), а септальний склероз був рідкісним (4,55%).

У значній кількості випадків у всіх групах ознаки порушення організації тканинної структури, зумовлені регенерацією гепатоцитів, були мінімальними і обмежувались дискомплексацією балок (від 36,96% при ВГС до 45,45% при ПЗ). Приблизно в третині випадків виявлялись ознаки потовщення балок (від 30,61% при НАСГ до 39,13% при ВГС). Дещо рідше спостерігались glandулярні структури: найчастіше – при АСГ (33,33%). За цією характеристикою не було виявлено різниці між жодною з чотирьох груп.

За варіантами септоутворення значущої різниці не виявлено тільки між групами АСГ і ВГС. При НАСГ найчастіше (переважання значуще, $p<0,01$) виявлялись тільки портопортальні септи (81,6%; 95% ДІ 68-91,2%). Перинодулярні септи значуще домінували при ПЗ (86,4%; 95% ДІ 72,6-94,8%). Наявність портопортальних та портоцентральних септ найчастіше (без значущого переважання) була при АСГ та ВГС – 66,7% та 50% відповідно.

Структура МЦР була переважно збереженою при НАСГ (89,7%), натомість при іншій етіології вона в більшості випадків зазнавала реорганізації. Поодинокі судини, розміщені у товщі септи та на межі з паренхімою, найчастіше спостерігались при ВГС (52,2%). Множинні інтра- та перисептальні судини

Таблиця
Характеристика основних морфологічних
критеріїв диференційної діагностики
АСГ, НАСГ та ВГС на стадії циротичної
трансформації

Критерій	Значення p
Склероз	<0,0001
Дуктулярна реакція	0,010293
Нодулярність	<0,0001
Септоутворення	<0,0001
Реорганізація мікроциркуляторного русла	0,099699

переважали при ПЗ (72,7%) і при АСГ (60%) без значущої відмінності між цими групами.

Результати порівняння варіанту нодулярності, типу реорганізації МЦР та септоутворення виявили чіткий паралелізм значущих відмінностей для досліджуваних груп. Оцінка реорганізації паренхіми не виявила значущих відмінностей, що свідчить про доцільність подальшої модифікації цього критерію. Виявлені особливості тканинної реорганізації при різних захворюваннях можуть використовуватись для диференційної діагностики при дослідженні тканини печінки на етапі циротичної трансформації.

Оскільки всі оцінювані морфологічні критерії взаємопов'язані між собою, було проведено багатфакторний аналіз для виявлення незалежно значущих предикторів належності конкретного випадку

до тієї чи іншої етіологічної групи. З цією метою було проведено покроковий дискримінантний аналіз (тип "forward-stepwise"). Кінцева модель включала 5 характеристик. Показник реорганізації паренхіми не увійшов в неї, оскільки не поліпшував її точності (табл.).

Згідно одержаних результатів незалежну діагностичну вагомість мають наступні характеристики: склероз, нодулярність, септоутворення, дуктулярна реакція.

Висновки. При морфологічному дослідженні тканини печінки у 184 випадках алкогольного статогепатиту, неалкогольного стеатогепатиту та вірусного гепатиту С на етапі циротичної трансформації виявлено статистично значущі відмінності патогістологічних ознак фіброзу, репарації та тканинної реорганізації.

З досліджуваних показників тип склерозу, нодулярності, септоутворення та дуктулярної реакції є незалежними диференційно-діагностичними критеріями алкогольного статогепатиту, неалкогольного стеатогепатиту та вірусного гепатиту С на етапі циротичної трансформації.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати аргументують доцільність врахування морфологічних проявів загоєння та тканинної реорганізації при оцінці змін печінки на етапі циротичної трансформації і можуть бути використані при подальшій модифікації напівкількісних шкал для оцінки стадії захворювання при алкогольному статогепатиті, неалкогольному стеатогепатиті та вірусному гепатиті С.

Література

1. Морфогенез перичеллюлярного фіброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоциированным со стеатозом печени / В. А. Туманский, Ю. А. Шебеко, Е. А. Громенко, С. В. Фень // Патология. – 2012. – № 2. – С. 33-35.
2. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариєвський, Т. А. Сергеева [и др.] // Профілактична медицина. – 2011. – № 1. – С. 9-17.
3. Шебеко Ю. О. Особливості морфогенезу та прогресування фіброзу і цирозу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С : автореф. дис. на здобуття вчен. ступеня канд. мед. наук : спец. 14. 03. 02. «Патологічна анатомія» / Ю. О. Шебеко. – Запоріжжя, 2011. – 22 с.
4. 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.
5. Brunt E. M. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease / E. M. Brunt, D. G. Tiniakos // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16, I. 42. – P. 5286-5296.
6. Centrizonal arteries and microvessels in nonalcoholic steatohepatitis / R. M. Gill, P. Belt, L. Wilson [et al.] // Am. J. Surg. Path. – 2011. – Vol. 35, № 9. – P. 1400-1404.
7. Crosstalk between angiogenesis, cytokeratin-18, and insulin resistance in the progression of nonalcoholic steatohepatitis / M. Kitade, H. Yoshiji, R. Nogushi [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 7. – P. 5193-5199.
8. Friedman S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / S. L. Friedman // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, № 6. – P. 1655-1669.
9. Jiao J. Hepatic fibrosis / J. Jiao, S. L. Friedman, C. Aloman // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 223-229.
10. Priester S. Involvement of cholangiocyte proliferation in biliary fibrosis / S. Priester, C. Wise, S. S. Glaser // World J. Gastroenterol. Pathophysiol. – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 30-37.
11. Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: association with altered regeneration and a ductular reaction / M. M. Richardson, J. R. Jonsson, E. E. Powell [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133, № 1. – P. 80-90.
12. Williams R. Global challenges in liver disease / R. Williams // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 521-526.

УДК 616. 36-003. 826+616. 988. 84)-018. 2-003. 93

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФІБРОЗУ, РЕПАРАЦІЇ ТА ТКАНИННОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ТА ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С

Гаврилюк О. М.

Резюме. Метою роботи було комплексне дослідження морфологічних особливостей фіброзу, репарації та тканинної реорганізації печінки при хронічному стеатогепатиті та вірусному гепатиті С. Аналіз 184 випадків алкогольного стеатогепатиту, неалкогольного стеатогепатиту, вірусного гепатиту С та поєднання цих захворювань на етапі циротичної трансформації виявив статистично значущі відмінності патогістологічних проявів досліджуваних процесів: типу склерозу (перичелюлярного, септального, перидуктулярного), типу дуктулярної реакції (дифузної, перисептальної), типу нодулярності (збереженої гістоархітекτονіки, макро-вузлів, мікровузлів), типу септ (портопортальних, портопортальних і портоцентральных, перинодулярних), варіанту реорганізації паренхіми (дискомплексції балок, потовщення балок та поліморфізму гепатоцитів, glandулярних структур), варіанту реорганізації мікроциркуляторного русла (збереженої ангиоархітекτονіки, поодиноких інтра- та перисептальних судин; множинних інтра- та перисептальних судин). З досліджуваних показників тип склерозу, нодулярності, септ та дуктулярної реакції є незалежними диференційно-діагностичними критеріями ($p < 0,05$) алкогольного стеатогепатиту, неалкогольного стеатогепатиту та вірусного гепатиту С на етапі циротичної трансформації.

Ключові слова: фіброз, репарація, алкогольний стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит, вірусний гепатит С.

УДК 616. 36-003. 826+616. 988. 84)-018. 2-003. 93

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФИБРОЗА, РЕПАРАЦИИ И РЕОРГАНИЗАЦИИ ТКАНЕВОЙ СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ И ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Гаврилюк Е. М.

Резюме. Целью работы было комплексное исследование морфологических проявлений фиброза, репарации и тканевой реорганизации печени при хроническом стеатогепатите и вирусном гепатите С. Анализ 184 случаев алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита, вирусного гепатита С и комбинаций этих заболеваний на этапе цирротической трансформации выявил статистически значимые отличия патогистологических проявлений исследуемых процессов: типа склероза (перичелюлярного, септального, перидуктулярного), типа дуктулярной реакции (диффузной, перисептальной), типа нодулярности (сохраненной гистоархитектоники, макроузлов, микроузлов), типа септ (портопортальных, портоцентральных, перинодулярных), варианта реорганизации паренхимы (дискомплексации балок, утолщения балок с полиморфизмом гепатоцитов, glandулярных структур), варианта реорганизации микроциркуляторного русла (сохраненной ангиоархитектоники, единичных интра- и перисептальных сосудов, множественных интра- и перисептальных сосудов). Из исследуемых показателей тип склероза, нодулярности, септ и дуктулярной реакции являются независимыми дифференциально-диагностическими критериями ($p < 0,05$) алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита и вирусного гепатита С на этапе цирротической трансформации.

Ключевые слова: фиброз, репарация, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит С.

UDC 616. 36-003. 826+616. 988. 84)-018. 2-003. 93

Morphologic Signs of Fibrosis, Repair and Liver Tissue Reorganization in Chronic Steatohepatitis and Hepatitis C Virus Infection

Gavrilyuk O. M.

Summary. Background and aim. Alcoholic steatohepatitis (ASH), nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatitis C virus infection (HCV) are the most frequent causes of liver cirrhosis in the Western world. The course of the disease depends on the mechanisms of fibrogenesis, angiogenesis and regeneration. Complex intercellular, cellular-matrix interactions and morphologic features of these processes remains unknown. The aim is to study morphologic signs of fibrosis, repair and tissue reorganization in chronic steatohepatitis and hepatitis C virus infection.

Material and methods. One hundred eighty four cases of ASH, NASH and HCV were enrolled in this study. Diagnosis of ASH was based on the data of alcohol abuse and morphologic signs of alcoholic disease – cardiomyopathy, chronic pancreatitis, alcoholic encephalopathy and typical liver changes. Viral genesis was proved by serological study (RNA HCV) and morphologic signs of HCV (METAVIR criteria). Diagnosis of NASH was verified by the features of metabolic syndrome and hepatic changes (Brunt criteria). The main pathologic processes were assessed by using semiquantitative indexes: sclerosis type (pericellular, septal, periductular), ductular reaction type (diffuse, periseptal), nodularity type (preserved architecture, large nodules, small nodules), septa type (portoportal, portocentral, perinodular), parenchyma reorganization variant (discomplexation, thickening of the cords, glandularity),

microvasculature reorganization variant (preserved microvasculature, single intra- and periseptal vessels, multiple intra- and periseptal vessels), compared in four groups: ASH, NASH, HCV and combined pathology (CP). "STATISTICA FOR WINDOWS 6. 0" (Statsoft, USA) was used to analyze the data. Statistical analysis was performing using Mann-Whitney U-test, χ^2 analysis, discriminant analysis (forward stepwise). $P < 0,05$ was considered significant.

Results and discussion. Septal sclerosis significantly prevailed in ASH – 66,7 % (95 % CI 51-80 %) ($p=0,03$) and was associated with diffuse ductular reaction (88,89 %, 95 % CI 80,4-97,7 %), ($p<0,01$). Periductular sclerosis was revealed mostly in HCV – 82,6 % (95 % CI 6,6-92,2 %) ($p=0,02$) and was associated with periseptal ductular reaction (84,78 %, 95 % CI 71,1-93,7 %). Pericellular sclerosis was found in NASH – 55,1 % (95 % CI 43,2-73,0 %) and CP – 52,3 % (95 % CI 36,7-67,5 %), prevalence insignificant $p>0,1$. In NASH diffuse ductular reaction prevailed (91,84 %, 95 % CI 75,9-96,3 %), ($p<0,01$). In CP the both types of ductular reaction were revealed almost with the same frequency: diffuse – 56,72 % (95 % CI 41,0-71,7 %), and periseptal – 43,18 % ($p>0,1$). Preservation of tissue architecture with septal sclerosis was seen mostly in NASH (89,8 %; 95 % CI 77,8-96,6 %), ($p<0,01$). Macronodular changes were found in ASH (82,22 %; 95 % CI 67,9-92 %), ($p<0,01$). In HCV large nodules were more rare (60,87 %; 95 % CI 45,4-7,9 %). In CP large nodules (50 %), were revealed almost with the same frequency as small ones (45,45 %; 95 % CI 34,6-65,4 %). Comparison of parenchymal reorganization signs frequency hasn't revealed significant differences in four groups. Portoportal septa were typical for NASH – (81,6 %; 95 % CI 68-91,2 %), $p<0,01$. Perinodular septa were revealed in CP – (86,4 %; 95 % CI 72,6-94,8 %), $p<0,01$. Portoportal and portocentral septa were seen in ASH (66,7 %) and HCV (50 %) but difference was insignificant. Microvasculature was preserved in NASH. In other groups signs of angiogenesis and vascular remodeling were revealed: multiple vessels in ASH and CP and single vessels in HCV. Discriminant analysis (type "forward stepwise") showed independent diagnostical significance of sclerosis type ($p<0,0001$), ductular reaction type ($p=0,010293$), nodularity type ($p<0,0001$), septa variant ($p<0,0001$).

Conclusions. A set of indexes: sclerosis type, ductular reaction type, nodularity type, septa variant may be used for differential diagnosis of ASH, NASH and HCV at the stage of cirrhotic transformation.

Key words: fibrosis, repair, alcoholic steatohepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, hepatitis C virus infection.

Рецензент – проф. Гасюк А. П.

Стаття надійшла 2. 04. 2013 р.