

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНИХ НАГРОМАДЖЕНЬ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ ТА АЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ

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. Стеатоз печінки є частою ознакою різних за етіологією та патогенезом захворювань печінки. Зокрема такі зміни характерні для метаболічних розладів – алкогольного стеатогепатиту (АСГ) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Традиційно вважалося, що нагромадження тригліцеридів є процесом оборотним і не відіграє значної ролі в прогресуванні альтеративних змін паренхіми органу. Але в останній час з'являється все більше робіт, які з однієї сторони детально висвітлюють складні механізми метаболічних розладів при стеатозі на молекулярному рівні [7], а з другої – підтверджують зв'язок між стеатозом печінки та прогресуючим розвитком основного захворювання [3].

Метою нашої роботи було вивчення морфологічних особливостей стеатозу печінки при АСГ та НАСГ на стадії цирозу та циротичної трансформації.

Об'єкт і методи дослідження. Було проаналізовано 78 автопсійних випадків НАСГ (36) та АСГ (42) на різних стадіях циротичної трансформації, які досліджувались у Львівському ОПАБ у 2008-2011 роках. Діагноз НАСГ базувався на виявленні морфологічних ознак цукрового діабету, атеросклерозу, гіпертензії та ожиріння – основних ознак метаболічного синдрому. Наявність АСГ підтверджувалась даними анамнезу про тривале зловживання алкоголю (>30 г/день) та типовими морфологічними змінами (кардіоміопатія, панкреатит). Тканина печінки фіксувалась у забуференому 10% формаліні і після стандартної обробки фарбувалась гематоксилін-еозином. Індекс гістологічної активності та стадію фіброзу оцінювали за напівкількісними критеріями Brunt [2]. При описі стеатозу визначали ступінь та тип нагромадження ліпідів. При цьому використовувались наступні критерії ступеня вираженості стеатозу: 0 – менше 5% (відсутній), 1 – 5-33% (незначний), 2 – 33-66% (помірний), 3 – більше 66% (виражений).

Тип нагромадження оцінювався як 1 – макровезикулярний, 2 – мікроевезикулярний, 3 – змішаний. При змішаному варіанті мікроевезикулярний стеатоз, який переважно спостерігався у вигляді вогнищ, описувався за наступними ознаками: 1 – поодинокі вогнища, 2 – множинні вогнища, 3 – зливні ділянки.

Результати досліджень та їх обговорення. Загальна характеристика матеріалу представлена у табл. 1.

Таблиця 1

Клінічні та біохімічні дані про пацієнтів з досліджуваної групи, максимальне та мінімальне значення, (середнє арифметичне)

Параметр	Хворі на цироз зумовлений НАСГ (n=36)	Хворі на алкогольний цироз (n=42)
Стать (Ч/Ж)	16/20	26/16
Вік	52-87 (66,9)	28-60 (47,3)
Загальний білірубін крові (мМ/л)	13,5-242,3 (112,4)	42,7-404,4 (138,7)
Аланінаміно-трансфераза (мМ/л)	0,52-21,3 (7,03)	0,4-19,3 (5,2)
Протромбіновий індекс (%)	62-92 (75,5)	47-81 (57,5)
Індекс гістологічної активності (%)	A0-1 – 27 (75%) A2 – 9 (25%)	A0-1 – 16 (38,1%) A2 – 26 (61,9%)
Стадія фіброзу (%)	F2 – 31 (86,1%) F3-4 – 5 (13,9%)	F2 – 5 (11,9%) F3-4 – 37 (88,1%)

Аналіз нашого матеріалу (табл. 2) показав, що стеатоз спостерігався у 77,8% хворих на НАСГ та у 64,3% пацієнтів з АСГ. При НАСГ в більшості випадків виявлявся стеатоз незначного ступеня вираженості (47,2%) із значним переважанням макровезикулярних змін. У хворих із змішаним типом стеатозу спостерігались лише поодинокі вогнища мікроевезикулярних нагромаджень. При АСГ ступінь вираженості стеатозу був більшим – помірний та значний (26,2% та 23,8% відповідно). При цьому переважно виявлявся змішаний тип вакуолей – множинні вогнища

Таблиця 2

Морфологічні особливості стеатозу при неалкогольному та алкогольного стеатогепатитах на стадії циротичної трансформації

Параметр	Хворі на цироз зумовлений НАСГ (n=36)	Хворі на алкогольний цироз (n=42)
Вираженість (%)		
<5%	8 (22,2%)	15 (35,7%)
5-33%	17 (47,2%)	6 (14,3%)
33-66%	8 (22,2%)	11 (26,2%)
> 66%	3 (8,4%)	10 (23,8%)
Тип (%)		
Макровезикулярний	19 (52,8%)	9 (21,4%)
Мікроевезикулярний	-	5 (11,9%)
Змішаний	9 (25%)	13 (30,9%)
Мікроевезикулярні вогнища (%)		
Поодинокі	9 (25%)	3 (7,1%)
Множинні	-	8 (19,1%)
Зливні	-	2 (4,8%)

мікроевезикулярних нагромаджень серед гепатоцитів з макровезикулярними скупченнями ліпідів.

Ліпідні вакуолі (ЛВ) є цитоплазматичними органами нагромадження, які містять гідрофобне ядро з тригліцеридів та ефірів холестерину. Ядро зв'язане з моношаром фосfolіпідів, склад яких є іншим, ніж у зернистому ендоплазматичному ретикулумі та у холестерол/сфінголіпідних доменах плазмолемі. Фосfolіпідний шар вкритий поверхневими білками,

які виконують різноманітні функції, включаючи участь у метаболізмі ліпідів, внутрішньоклітинному транспорті та сигнальній трансдукції. ЛВ не є гомогенною популяцією органел і можуть відрізнятися за складом білків між окремими видами клітин та за впливом на стан метаболізму в клітині. Імовірно існують окремі популяції ЛВ з різними функціями [5].

Розподіл ліпідних крапель на різні пули (для секреції у вигляді ліпопротеїнів дуже низької щільності та депонування у вигляді тригліцеридів) починається ще при їх утворенні в ендоплазматичному ретикулумі внаслідок приєднання мікросомального триацилгліцерол-білка-переносчика. На ранніх стадіях ЛВ асоціюються із специфічними білками, які регулюють межу між вакуолями та цитоплазмою клітини. У більшості літературних джерел ці білки об'єднують у родину протеїнів PAT – аббревіатура від назв трьох найважливіших складових: периліпін (perilipin), адіпофілін (adipocyte differentiation-related protein) та TP47 (Tail-interacting protein of 47 kiloDaltons). Описані протеїни призначені для регуляції ліполізу крапель тригліцеридів та для руху вакуолей по відношенню до цитоскелету. Збільшення розміру ЛВ пов'язано із злиттям вакуолей, при якому PAT можуть потрапляти всередину ЛВ. Крім того спостерігається зміна експресії окремих PAT при диференціюванні ЛВ. Протеїни PAT захищають нагромаджені у клітині ефіри жирів від неконтрольованого гідролізу цитоплазматичними ліпазами [1,4].

Наведені дані свідчать про те, що виявлення переважно мікро- або макрорезикулярних змін гепатоцитів може відповідати динаміці складних метаболічних процесів, які відображають баланс між виділенням ліпопротеїдів та їх депонуванням [6]. Імовірно, що великі вакуолі є більш стабільними і спостерігаються при сбалансованих процесах виведення/нагромадження. В той час, як дрібні вакуолі

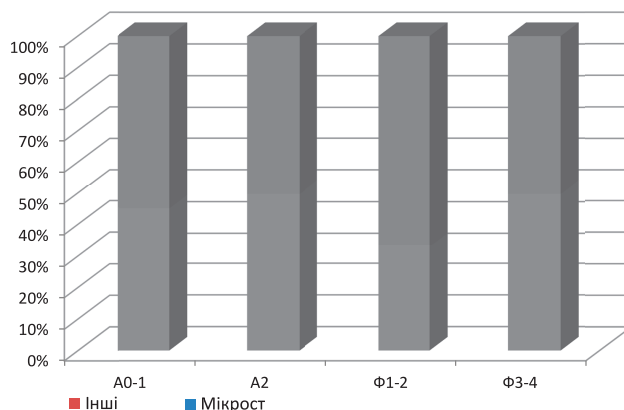


Рис. 1. Частота вогнищового мікроевезикулярного стеатозу при різних ступенях активності та фіброзу у випадках алкогольного стеатогепатиту. А – ступінь активності, Ф – стадія фіброзу. Мікростеат – вогнищеві дрібновакуольні нагромадження ліпідів при змішаному стеатозі, Інші – великовакуольний та дифузний дрібновакуольний стеатоз.

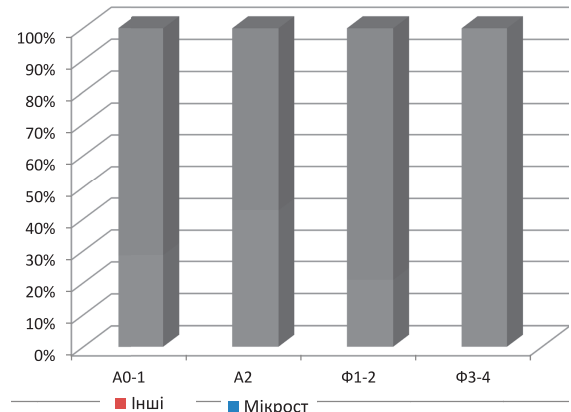


Рис. 2. Частота вогнищового мікроевезикулярного стеатозу при різних ступенях активності та фіброзу у випадках неалкогольного стеатогепатиту. А – ступінь активності, Ф – стадія фіброзу. Мікростеат – вогнищеві дрібновакуольні нагромадження ліпідів при змішаному стеатозі, Інші – великовакуольний та дифузний дрібновакуольний стеатоз.

відображають перехідний стан (злиття або лізис) і відповідають дисбалансу між процесами виведення/депонування ліпідів. Виходячи із цієї гіпотези, ми проаналізували частоту мікроевезикулярного стеатозу при різних ступенях активності процесу та на різних стадіях циротичної трансформації.

Серед хворих з високим ступенем активності вогнищевий мікроевезикулярний стеатоз виявлявся частіше, ніж у випадках з низькою активністю (**рис. 1**). Ця тенденція не залежала від етіології процесу, але відмінності не були достовірними. Аналогічні співвідношення стосувались і частоти мікровакуольних змін при різних ступенях фіброзу (**рис. 2**). При цьому відмінності були статистично значущими при алкогольному стеатогепатиті. Таким чином вогнища мікроевезикулярного стеатозу частіше спостерігались при високому ступені активності та при значному фіброзі, але якщо залежність від індексу активності носила характер тенденції, співвідношення із частотою цирозу були статистично достовірними. Імовірно, це можна пояснити різним спектром цитокінів - прозапальним, який спостерігається при виражених альтеративно-запальних змінах та профіброгенним

при прогресуючій циротичній трансформації. Ці біологічно активні речовини, які виділяються для регуляції процесів запалення та загоєння, можуть в різному ступені впливати і на активність трансформації дрібних та великих вакуолей жиру.

Висновки.

1. Нагромадження ліпідів на стадії цирозу та циротичної трансформації частіше були зумовлені неалкогольним, ніж алкогольним стеатогепатитом.

2. При неалкогольному стеатогепатиті частіше спостерігався макроевезикулярний стеатоз, а при алкогольному – змішаний варіант жирової дистрофії.

3. Незалежно від етіології мікроевезикулярний стеатоз частіше виявлявся у хворих із сформованим цирозом, ніж при циротичній трансформації.

Перспективи подальших досліджень. Поглиблене вивчення особливостей та динаміки стеатозу, зокрема з визначенням окремих молекулярних маркерів, дозволить в подальшому оцінити роль ліпідних нагромаджень у прогресуванні стеатогепатиту та використовувати їх при диференційній діагностиці окремих нозологічних форм та стадій розвитку хвороби.

Список літератури

1. Bickel P.E. PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores / P.E. Bickel, J.T. Tansey, M.A. Welte // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol.6. – P. 419-440.
2. Brunt E.M. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease / E.M. Brunt, D.G. Tiniakos // *World Journal of Gastroenterology.* - 2010. - V.16, I.42. – P.5286-5296.
3. Chalasani N. Relationship of steatosis grade and zonal location to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease / N. Chalasani, I. Wilson, D.E. Kleiner [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol.48. – P. 829-834.
4. Expression of perilipin and adipophilin in nonalcoholic fatty liver disease; relevance to oxidative injury and hepatocyte ballooning / H. Fujii, Y. Ikura, J. Arimoto [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2009. – Vol.6. – P. 893-901.
5. Lipid metabolism and HCV infection / P. Targett-Adams, S. Boulant, M.W. Douglas, J. McLauchlan // *Viruses.* – 2010. – Vol.2. – P. 1195-1217.
6. Tiniakos D.G. Liver biopsy in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis patients / D.G. Tiniakos // *Gastroenterologie Clinique et Biologique.* - 2009. – Vol.33. – P. 930-939.
7. Yeh M.M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease / M.M. Yeh, E.M. Brunt // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol.128. – P.837-847.

УДК 616.36-002-003.826-:616.13/.16:616.153.915]-018

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНИХ НАГРОМАДЖЕНЬ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ ТА АЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ

Поспішіль Ю.О., Гаврилюк О.М.

Резюме. Дослідження особливостей стеатозу печінки проводилось на матеріалі 78 автопсійних випадків неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ – 36) та алкогольного стеатогепатиту (АСГ – 42) на різних стадіях циротичної трансформації. Аналіз морфологічних змін показав, що нагромадження ліпідів на стадії цирозу та циротичної трансформації частіше спостерігались при НАСГ, ніж при АСГ. При НАСГ виявлявся переважно макроевезикулярний стеатоз, а при АСГ – змішаний варіант жирової дистрофії. Незалежно від етіології, мікроевезикулярний стеатоз частіше був діагностований у хворих із сформованим цирозом, ніж при циротичній трансформації.

Ключові слова: неалкогольний та алкогольний стеатогепатит, стеатоз, цироз печінки.

УДК 616.36-002-003.826-:616.13/.16:616.153.915]-018

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЙ ЛИПИДОВ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ И АЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

Поспишил Ю.А., Гаврилюк Е.М.

Резюме. Изучение особенностей стеатоза печени проводилось на материале 78 аутопсийных случаев неалкогольного стеатогепатита (НАСГ – 36) и алкогольного стеатогепатита (АСГ – 42) на различных стадиях цирротической трансформации. Анализ морфологических изменений показал, что накопление липидов на стадии цирроза и цирротической трансформации чаще наблюдались при НАСГ чем при АСГ. При НАСГ преобладал макровезикулярный стеатоз, а при АСГ - смешанный вариант жировой дистрофии. Независимо от этиологии, микровезикулярный стеатоз чаще выявлялся у больных со сформированным циррозом, чем при цирротической трансформации.

Ключевые слова: неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, стеатоз, цирроз печени.

UDC 616.36-002-003.826-:616.13/.16:616.153.915]-018

Morphologic Signs Of Lipid Accumulations In Nonalcoholic And Alcoholic Steatohepatitis

Pospishil Yu.O., Gavriluk O.M.

Summary. Lipid accumulations were studied in 78 autopsies of nonalcoholic steatohepatitis (NASH – 36) and alcoholic steatohepatitis (ASH – 42) at different stages of cirrhotic transformation. Analysis of morphologic changes shows higher frequency of lipid accumulations at the cirrhotic stage in cases of NASH, than in ASH. Macrovesicular steatosis is the most common form in patients with NASH. In ASH mixed variant of lipid accumulations predominates. Microvesicular steatosis is more common in cases with complete cirrhosis, than in patients with signs of cirrhotic transformation, independently on the etiology of the disease.

Key words: nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis, steatosis, liver cirrhosis.

Стаття надійшла 30.05.2012 р.

Рецензент – проф. Гасюк А.П.