

В.А.Туманский
С.В.Фень
Л.М.Туманская

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак.

Надійшла: 16.10.2017
Прийнята: 23.11.2017

УДК 616.36 - 003.826 – 091.8

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ НЕАЛКОГОЛЬНОГО И АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Реферат. В 185 трепанобиоптатах печени и в секционном материале 451 умершего больного, с применением гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методик, установлено, что наиболее распространенными патоморфологическими проявлениями активации неалкогольного стеатогепатита и алкогольного стеатогепатита являются транзиторное нарастание стеатоза гепатоцитов, усиление воспалительно-клеточной инфильтрации печеночных долек, увеличение числа гепатоцитов с тельцами Маллори-Денка и нейтрофильно-клеточным сателлитозом, возрастание частоты некроптоза, апоптоза и балонирования гепатоцитов; более редкими признаками - возрастание иммунноклеточного киллинга, аутофагии и депонирования железа в гепатоцитах. Показателем тяжести и длительности этих заболеваний является прогрессирующий перисинусоидально-periцеллюлярный или портально-Z3перисинусоидальный фиброз печени, а неблагоприятными осложнениями являются микронодулярный цирроз печени перисинусоидально-periцеллюлярного или портально-Z3перисинусоидального типа, а также редко возникающий гепатоцеллюлярный рак печени.

Morphologia. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 59-74.

© В.А.Туманский, С.В.Фень, Л.М.Туманская, 2017

✉ tumanskiy@zsmu.zp.ua

Tumansky V.A., Fen' S.V., Tumanskaya L.M. Pathomorphological analysis of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis adverse consequences.

ABSTRACT. Background. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and alcoholic steatohepatitis (ASH) are widespread in all countries, they are complicated by cirrhosis and liver cancer, which cause death to 4% of the world's population. The early diagnosis of these diseases in trepanobiopates of the liver and the prediction of their course is of particular importance. **Objective.** pathomorphological analysis of activation and complications of NASH and ASH manifestations in biopsy section material. **Methods.** 185 histopathological and histochemical and immunohistochemical studies of NASH, ASH, cirrhosis and liver cancer were performed in 185 liver trepanobiopates and in the sectional material of 451 patients. **Results.** The following pathomorphological signs of activation of NASH and ASH are revealed: transient growth of hepatocyte steatosis, increased inflammation-cell infiltration of hepatic lobules, an increase in the number of hepatocytes with Mallory-Denk bodies and neutrophilic-cellular satellitosis, an increase in the incidence of necroptosis, apoptosis and balonization (balloon lysis) of hepatocytes, and infrequent signs: the increase in immunocellular killing, autophagy in hepatocytes and the deposition of iron in the liver. The indicator of severity and duration of NASH and ASH is perisinusoidal pericellular and portal-Z3perisinusoidal hepatic fibrosis, progressing from a mild F1 degree, through an average F2 degree to severe F3 fibrosis. **Conclusion.** Adverse complications of NASH and ASH is micronodular cirrhosis of the perisinusoidal pericellular or portal-Z3perisinusoidal type, as well as rarely developing hepatocellular liver cancer. **Key words:** non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular cancer.

Citation:

Tumansky VA, Fen' SV, Tumanskaya LM. [Pathomorphological analysis of adverse effects of non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis]. *Morphologia.* 2017;11(4):59-74. Russian.

Введение

Последние годы ознаменовались существенным изменением понимания сущности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и алкогольного стеатогепатита (АСГ). По расчетным данным распространенность НАЖБП среди населения планеты колеблется от 2,8 % до 46 % в зависимости от исследуемой популяции и спосо-

бов диагностики заболевания (серологическая, лучевая диагностики или биопсия печени) [1]. НАЖБП включает клинически гетерогенную группу заболеваний печени, которые имеют общие черты: жировую инфильтрацию печени (с гистологической точки зрения) и статус резистентности к инсулину (с патогенетической точки зрения) [2]. У взрослых НАЖБП подразделяется на две категории: НАСГ (прогрессирующее забо-

ление печени, характеризующееся определенной формой стеатоза, воспалительными изменениями и гепатоцеллюлярным повреждением), а также простой стеатоз печени (без признаков НАСГ) [3,4], которые развиваются в отсутствие значительного употребления алкоголя [5]. НАЖБП чаще всего ассоциируется с ожирением, особенно с центральным ожирением, резистентностью к инсулину и другими синдромами резистентности к инсулину, диабетом II типа и гиперлипидемией [5]. Из-за этих ассоциаций НАЖБП теперь признан печеночной манифестацией метаболического синдрома [5], а стеатоз печени рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома, поскольку резистентность к инсулину является основным фактором риска его развития [6].

Алкогольный стеатогепатит и цирроз являются причиной почти 4% всех смертей в мире [7]. В западных странах АСГ является основной причиной цирроза печени и наиболее распространенной причиной гепатоцеллюлярной карциномы [8], а также вторым наиболее распространенным показанием к трансплантации печени [9]. НАСГ несет высокий риск смертности от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [10,11,12].

Наряду с интенсивно развивающимися неинвазивными методами выявления стеатоза печени, НАСГ и АСГ, золотым стандартом диагностики этих заболеваний в Европе, Японии и США остается биопсия печени [5,10,13]. Результатом многолетних исследований, проводимых патоморфологами, специализировавшимися области гепатологии, стало признание в последние годы отсутствия убедительных патоморфологических различий между неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом [3,5,14], в биоптатах печени дифференциальный диагноз между НАСГ и АСГ проводится только с учетом клинической информации о злоупотреблении пациентом алкоголем [14]. Учитывая то, что у пациентов могут присутствовать одновременно несколько первичных и вторичных факторов риска стеатогепатита (например, алкоголь, этиопатогенетические факторы НАСГ, прием ряда медикаментов, синдром мальабсорбции, длительного парентерального питания, голодания, синдром избыточного бактериального роста, липодистрофия), вклад каждого из которых оценить не всегда представляется возможным, назрела несомненная неизбежность признания стеатоза печени и стеатогепатита смешанного генеза [15].

Новое понимание морфогенеза стеатоза печени, НАСГ, АСГ и стеатогепатита смешанного генеза, а также угроз для жизни больных этими заболеваниями привело к изменению целей патоморфологических исследований биоптатов печени, главными из которых стали дифференциальная гистологическая диагностика прежде всего стеатоза печени и стеатогепатита, а также морфологическая оценка активности стеатогепатита и

градация его неблагоприятных последствий. Если патоморфологические градационные системы неалкогольного и алкогольного стеатогепатита периодически совершенствуются группами патоморфологов и международными комитетами [16,17,18,19], то в патоморфологической оценке обратимых изменений и активности стеатогепатита остается множество противоречивых данных и нерешенных вопросов [20].

Цель

Патоморфологический анализ проявлений активации и осложнений неалкогольного и алкогольного стеатогепатита в биопсийно-секционном материале.

Материалы и методы

Проведено гистологическое и гистохимическое (ГХ) исследование НАСГ у 198 больных в возрасте от 18 до 79 лет (в 173 трепанобиоптатах печени и в секционном материале 25 умерших больных), а также АСГ у 79 больных в возрасте от 47 до 63 лет (в 12 трепанобиоптатах печени и в секционном материале 67 умерших больных). В материале 1116 секций Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы выполнен ретроспективный гистологический анализ особенностей стеатоза печени, АСГ и алкогольного цирроза, а также диагностированного гепатоцеллюлярного рака печени. В группе сравнения выполнены микроскопические и ГХ исследования биоптатов печени 30 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет, не страдавших стеатогепатитом (10 биоптатов печени вблизи гемангиомы печени и 20 биоптатов печени, полученных при лапароскопической холецистэктомии по поводу камней желчного пузыря).

Диагноз НАСГ устанавливали на основании гистологического и ГХ исследования печени, а также данных историй болезни больных об отсутствии злоупотребления алкоголем, наличия избыточной массы тела (ИМТ >25), сахарного диабета 2 типа длительностью не менее 1 года (уровень глюкозы более 5,5 ммоль/л в гликемическом профиле или гликогемоглобина >5,7%), а также данных об уровне в плазме крови пациентов липидов. Диагноз АСГ устанавливали на основании патоморфологического исследования печени и данных из историй болезни о злоупотреблении пациентами алкоголем.

Для патоморфологического исследования биопсийный и аутопсийный материал печени фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. Наличие стеатоза гепатоцитов печени оценивали в серийных парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Степень стеатоза для НАСГ и АСГ рассчитывали методом фотоцифровой морфометрии серийных парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, с использованием медицинской программы обработки цифровых изображений ImageJ [21]. Для этого в микроскопе Axioplan 2

(«CarlZeiss», Германия) цифровой фотокамерой «Olympus 3040» (Япония) фотографировали в каждом микропрепарате печени по 5 полей зрения при увеличении $\times 400$. Далее в плагине Colour Deconvolution программы ImageJ во встроенной схеме анализа полученное изображение путем сегментирования, переводили в бинарное и подсчитывали число пикселей, соответствующих площади стеатоза в печеночной дольке, переводя их в % [22]. В соответствии с градациями P. Bedossa, FLIP Pathology Consortium (2014) [23] выделяли лёгкую S1 степень стеатоза (наличие в стандартизованном поле зрения микроскопа от 5 до 33% гепатоцитов с микро- или макровезикулярным стеатозом), умеренную S2 степень (наличие от 34 до 66% клеток с преимущественно макровезикулярным или смешанным стеатозом) и тяжёлую S3 степень (наличие в поле зрения более 66% гепатоцитов со смешанным стеатозом).

В парафиновых срезах НАСГ и АСГ, окрашенных методом Ван-Гизон и Массон-трихром, в соответствии с градацией P. Bedossa, FLIP Pathology Consortium (2014) [23] определяли преобладающий тип фиброза (перисинусоидально-перицеллюлярный, портально-перисинусоидальный), а также степень тяжести фиброза печени (F1, F2, F3) и F4 фиброз/цирроз печени.

В парафиновых срезах печени непрямым иммунопероксидазным методом с использованием системы визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином («ДАКО», Дания), определяли состав иммуноклеточных инфильтратов в дольках и в портальных трактах с использованием антител *Mo a-Hu CD68 Ab4, Clone PG-M1* («NeoMarkers», США) к активированным макрофагам, *Mo a-Hu CD4 Ab-8, Clone 4B12; RTU* («NeoMarkers», США) – к CD4 лимфоцитам, *Mo a-Hu CD8, T-cell Clone C8 / 144B; RTU* («ДАКО», Дания) – к CD8 лимфоцитам и *Mo a-Hu Plasma Cell Ab-1, Clone LIV3G11; RTU* («NeoMarkers», США) – к плазматическим клеткам. Для идентификации ГЦП выявляли экспрессию гепатоцитарного антигена *Mo a-Hu Hepatocyte Ab1, Clone OCH1E5, RTU* («Thermo Scientific», США), для идентификации эпителия холангиол использовали моноклональные антитела *Mo a-Hu Cytokeratine 7, Clone OV-TL 12/30; RTU* («ДАКО», США).

Электронная микроскопия (ЭМ) выполнена в кусочках печени 10 умерших больных, страдавших НАСГ. Мелкие кусочки печени, взятые через час после смерти больных, фиксировали в 2,5% глютаральдегиде на фосфатном буфере (рН 7,3) и в 1% OsO₄, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации с дополнительным контрастированием 2,5% уранилацетатом и 1% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты, пропитывали и заливали в эпон-аралдитный компаунд. Ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме Reichert Om43, дополнительно контрастировали

азотнокислым свинцом по Рейнольдсу, анализировали и фотографировали в электронном микроскопе ПЭМ-100-01 при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Результаты и их обсуждение

Микроскопические и ГХ исследования биоптатов печени 30 пациентов группы сравнения показали, что простой стеатоз печени отличается микровезикулярным стеатозом 10-30% (иногда большего процента) гепатоцитов, нередко - в комбинации со средневезикулярным стеатозом разной распространенности, отсутствием воспалительно-клеточной инфильтрации в печеночных дольках, отсутствием балонирующих гепатоцитов и телец Маллори-Денка в печеночных клетках, редко наблюдаемым апоптозом гепатоцитов и отсутствием перисинусоидально-перицеллюлярного фиброза. В портальных трактах фиксировался F0-F1 фиброз при отсутствии лимфоидноклеточной или другой воспалительно-клеточной инфильтрации.

Следует отметить, что поводом для проведения пункционной трепанбиопсии печени, как правило, является обнаружение у пациентов признаков дисфункции печени по данным рутинных лабораторных исследований сыворотки крови, а также наличие гиперэхогенных очагов при скрининговом УЗИ печени, вызывающих подозрение о развитии опухолевого процесса. Дисфункция печени у обследованных нами больных НАСГ и АСГ проявлялась повышением в сыворотке крови значений аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 10 раз и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 5 раз, при этом коэффициент де Ритиса снижался и составлял менее 0,5. Значения фракций общего, неконъюгированного и конъюгированного билирубина варьировали в пределах физиологических колебаний. О нарушении белково-синтетической функции печени свидетельствовало повышение значений тимолвероналовой пробы более чем в 2 раза при НАСГ и в 4-5 раз - при АСГ. Для больных НАСГ, страдавших сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью, характерной являлась дислипидемия с повышением значений липопротеидов высокой и низкой плотности. У всех пациентов были отрицательными сывороточные маркеры хронического вирусного гепатита В и С. По данным УЗИ и КТ печени у большинства пациентов, страдающих НАСГ и АСГ, определялась гетерогенная структура увеличенной печени, во многих случаях в ней обнаруживались множественные гиперэхогенные очаги.

При гистологических, ГХ и иммуногистохимических (ИГХ) исследованиях биопсийно-секционного материала печени 444 пациентов со стеатогепатитом нам не удалось выявить достоверных дифференциальных различий в патоморфологических проявлениях НАСГ и АСГ. Оба заболевания характеризуются сочетанием неспе-

цифических, своеобразных патоморфологических изменений печени, которые с разной частотой и интенсивностью обнаруживаются как у больных НАСГ, так и у больных АСГ. К совокупности патоморфологических признаков, отличающих НАСГ и АСГ от простого стеатоза печени, относятся макровезикулярный стеатоз гепатоцитов разной степени выраженности; появление мегамитохондрий в стеатотически измененных гепатоцитах; наличие некроптоза, апоптоза и балонирующих (балонного лизиса) гепатоцитов, гепатоцитов с тельцами Маллори-Денка и нейтрофильно-клеточным сателлитозом; наличие очаговой воспалительно-клеточной инфильтрации преимущественно печеночных долек; появление локусов киллинга поврежденных гепатоцитов, иногда - стеатогранулем; в некоторых случаях - усиление аутофагии в стеатотических измененных гепатоцитах с накоплением в них липофусцина, депонирование железа в гепатоцитах и макрофагах печени; наличие фиброза печени разной тяжести с холангио-дуктулярной реакцией или микронодулярного цирроза печени перисинуоидально-перипортального или портально-ЗЗперисинуоидального типа, низкая вероятность развития гепатоцеллюлярного рака. К аналогичным выводам об отсутствии достоверных дифференциальных патогистологических различий ме-

жду НАСГ и АСГ в последние годы пришли также и другие патоморфологи, специализирующиеся в гепатологии [3,5,14].

Патоморфологический анализ биопсийно-секционного материала печени 444 пациентов с НАСГ и АСГ дает основание выделить морфологические проявления транзиторной активации гепатита и неблагоприятные осложнения НАСГ и АСГ. Патоморфологические признаки активации НАСГ и АСГ целесообразно разделить на наиболее распространенные, обнаруживаемые в биоптатах печени практически всех больных, и на необязательные признаки, выявляемые только у некоторых пациентов. Наиболее распространенными патоморфологическими признаками активации неалкогольного и алкогольного стеатогепатита являются: транзиторное нарастание макровезикулярного стеатоза гепатоцитов, усиление очаговой воспалительно-клеточной инфильтрации печеночных долек, увеличение числа гепатоцитов с тельцами Маллори-Денка и нейтрофильно-клеточным сателлитозом, а также возрастание частоты некроптоза, апоптоза и балонирования (балонного лизиса) гепатоцитов.

У больных НАСГ и АСГ чаще всего обнаруживается макровезикулярный стеатоз гепатоцитов с количественно варьирующим микровезикулярным компонентом (рис. 1).

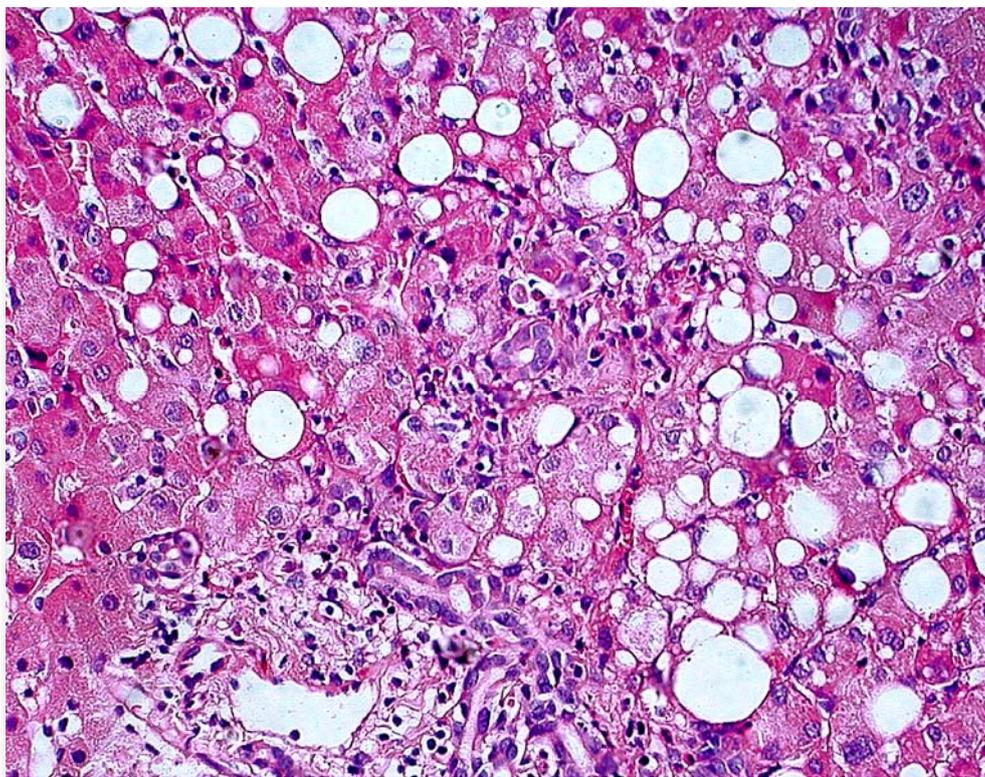


Рис. 1. Крупновезикулярный стеатоз гепатоцитов при неалкогольном стеатогепатите. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

При исследовании биопсийно-секционного материала 198 больных НАСГ макровезикулярный

стеатоз гепатоцитов перипортальных и промежуточных зон печеночных долек легкой (S1)

степени выявлен у 63 пациентов (31,81 % больных НАСГ), смешанный макро-микровезикулярный стеатоз гепатоцитов умеренной (S2) степени обнаружен у 95 (47,99 %) больных, субтотальный смешанный стеатоз гепатоцитов тяжелой (S3) степени выявлен у 40 (20,20 %) больных. При исследовании биопсийно-аутопсийного материала 79 больных АСГ преимущественно микровезикулярный стеатоз перипортальных гепатоцитов легкой (S1) степени был выявлен у 20 (25,32%) больных, смешанный макро-микровезикулярный стеатоз печени умеренной (S2) степени обнаружен у 23 (29,11%) больных, субтотальный смешанный тяжелый (S3) стеатоз печени выявлен у 36 (45,57%) больных. При судебно-гистологическом исследовании 359 умерших со стеатотическими изменениями печени панлобулярный макро-микровезикулярный стеатоз печени обнаружен в 105 (29,25 %) случаях, умеренный (S2) стеатоз печени – в 84 (23,39 %) случаях, алкогольный стеатогепатит – в 105 (29,25 %) случаях.

Имеет ли долговременное прогностическое значение степень стеатоза гепатоцитов, выявляемая в трепанобиоптатах? Необходимо отметить, что наблюдаемые нами случаи клинического восстановления пациентов с НАСГ, у которых в трепанобиоптатах печени обнаруживался панлобулярный крупновезикулярный стеатоз гепатоцитов, являются ярким подтверждением обратимости и транзитности стеатоза гепатоцитов. Об этом также свидетельствует эволюция пяти основных патоморфологических градаций НАЖБП [Matteoni C.A. et al. (1999), Brunt E.M. et al. (1999), Kleiner D.E. et al. (2005), Younossi Z.M. et al. (2011), Bedossa P., FLIP Pathology Consortium (2014)], из которых только в градации D.E. Kleiner et al. [16] используется критерий NAS (стеатоз, лобулярное воспаление, балонирующие гепатоциты), учитывающий степень стеатоза печени. P. Bedossa и FLIP Consortium [23] создали гистологический алгоритм FLIP (FLIP - fatty liver inhibition of progression) на основе системы подсчета очков в градации SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis). Градация SAF не включает отдельно стеатоз в показатель активности стеатогепатита из-за сомнительной, по мнению авторов, роли стеатоза в прогрессировании и прогнозировании болезни; НАСГ диагностируется, когда суммарные показатели стеатоза, балонирования гепатоцитов и лобулярного воспаления ≥ 1 .

Обратимость и транзитность стеатоза гепатоцитов объясняется нормализацией структуры гепатоцитов после устранения у пациентов тяжелых метаболических нарушений, а длительное отсутствие необратимых структурных изменений в стеатотически измененной печени объясняется своевременным развитием в ней компенсаторно-приспособительных и репаративных процессов. Микроскопический анализ трепанобиоптатов печени показывает, что развитие стеатоза гепатоцитов умеренной (S2) степени сопровождается парал-

лельными компенсаторно-приспособительными изменениями непораженных стеатозом гепатоцитов: появлением двух-трехъядерных гепатоцитов, крупных одноядерных гепатоцитов с несколькими ядрышками. При тяжелом (и, вероятно, длительном) стеатозе с высоким уровнем апоптоза, некроптоза и балонного лизиса гепатоцитов обнаруживаются признаки пролиферации овальных клеток и появляется разной степени выраженности холангио-дуктулярная реакция (рис. 2), которая фиксирует внимание лишь на холангиоцитарном компоненте репаративного процесса с участием прогениторных клеток печени.

Известно, что активированные овальные прогениторные клетки, локализованные в нишах канальцев Геринга, при делении дают потомство 2-х фенотипически разных линий клеток печени, одна из которых дифференцируется в гепатоциты, а вторая – в холангиоциты [24]. В дифференциации прогениторных клеток печени активную роль выполняют Notch-сигналы и Wnt-белки: при билиарной дифференцировке экспрессия Jagged 1 миофибробластами усиливает Notch-сигнализацию в прогениторных клетках и их дифференцировку в холангиоциты; при снижении Notch сигналов и активации секреции Wnt3a макрофагами прогениторные клетки параллельно дифференцируются в гепатоциты [25]. Появление новых поколений гепатоцитов, без специальных методик, при рутинной микроскопии трепанобиоптата печени не улавливается, в то время как формирование новых дуктул на периферии печеночных долек четко фиксируется в световом микроскопе.

Обязательным признаком активации НАСГ и АСГ является увеличение частоты апоптоза и некроптоза гепатоцитов, а также появление большого числа балонирующих гепатоцитов и телец Маллори-Денка. Гепатоциты при апоптозе уменьшены в размерах, с эозинфильной цитоплазмой и гиперхромным (иногда фрагментированным) ядром (рис. 3).

Апоптотически измененные гепатоциты содержат фрагменты СК 18, высвобождающиеся в кровь [3], поэтому повышенные уровни циркулирующих фрагментов СК 18 иногда используются для диагностики НАСГ [2]. В процессе дальнейшей эволюции апоптотически измененные гепатоциты трансформируются в мелкие эозинфильные тельца Каунсилмена.

Балонирующие гепатоциты обычно значительно крупнее окружающих гепатоцитов. Они отличаются очень разреженной, бледной цитоплазмой с тонкими или расплывчатыми эозинфильными нитями, часто с эксцентричным гиперхромным ядром, содержащим ядрышко (рис. 4).

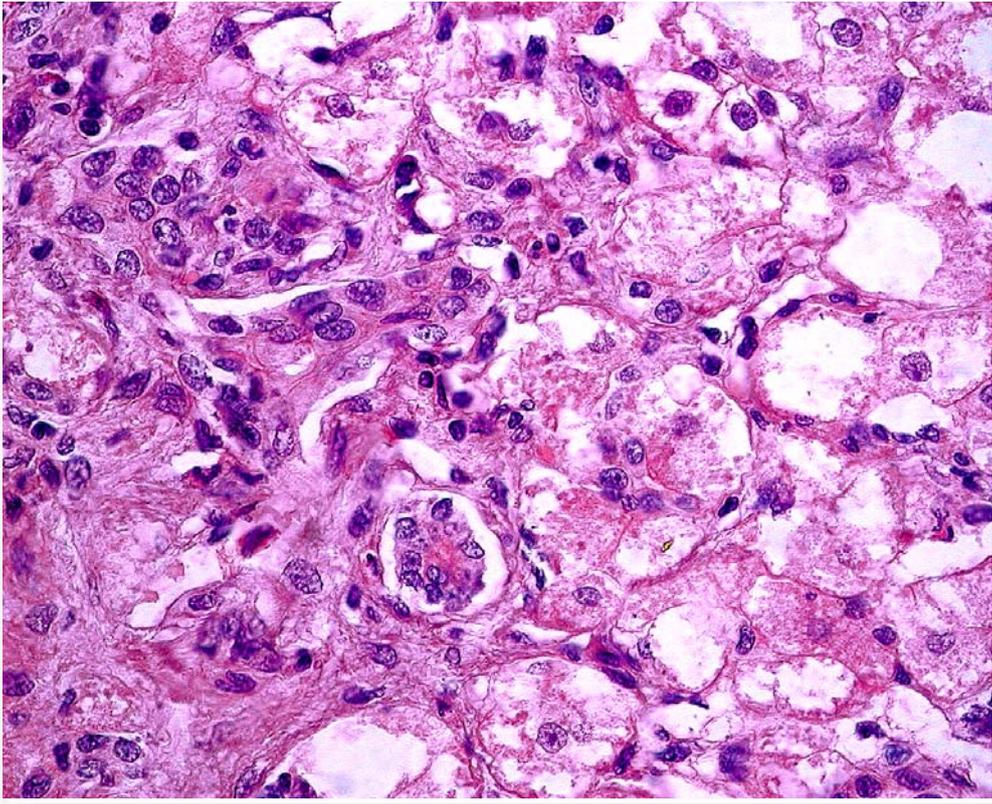


Рис. 2. Проплиферация овальных клеток и холангио-дуктулярная реакция при алкогольном стеатогепатите. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

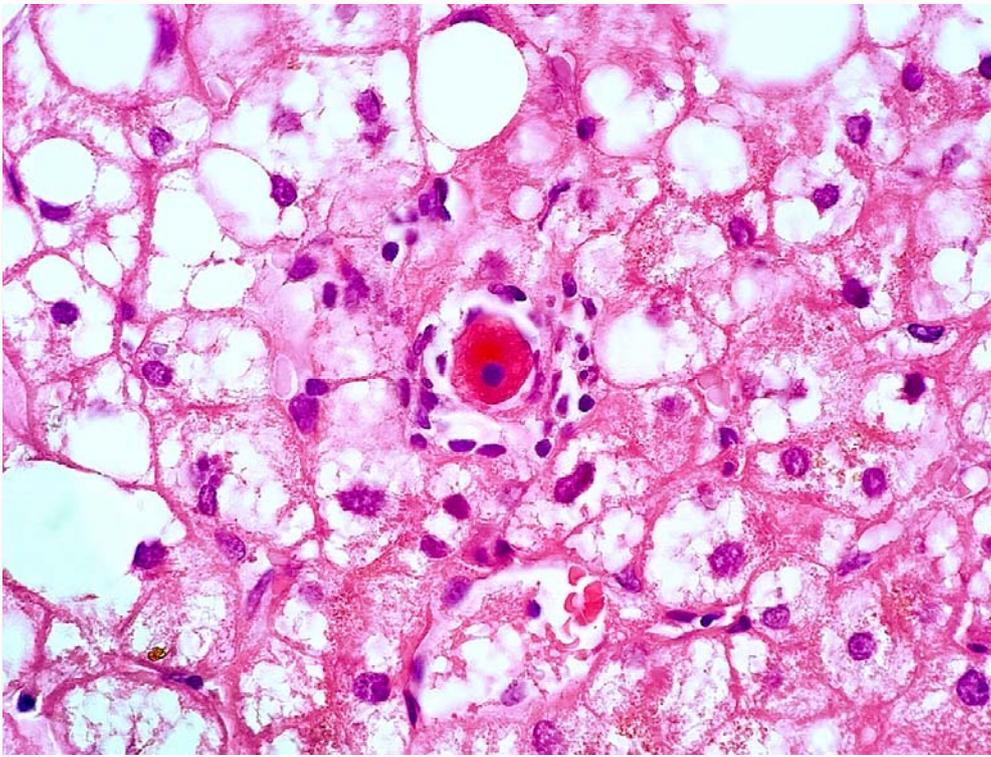


Рис. 3. Апоптоз гепатоцита при неалкогольном стеатогепатите. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

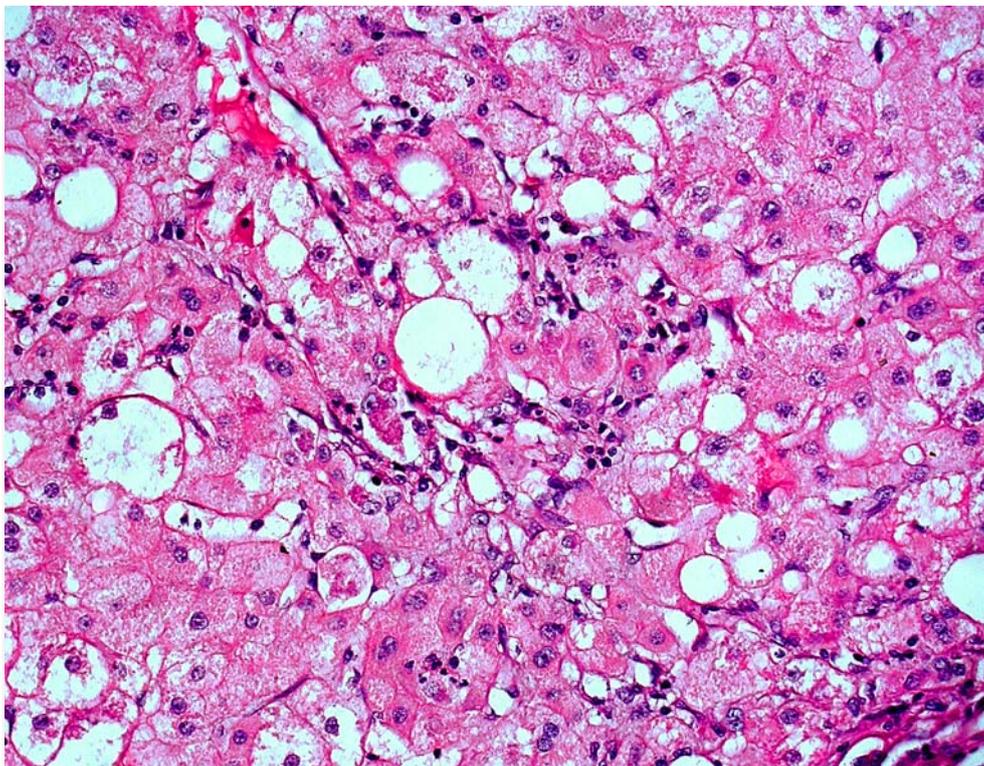


Рис. 4. Балонирующие гепатоциты (балонный лизис) при алкогольном стеатогепатите. Окраска Г и Э. ×600.

Балонирующие гепатоциты нередко окружены полиморфноядерными лейкоцитами, что было обозначено как сателлитоз. Специфической окраски для балонирующих гепатоцитов не существует, ИГХ окрашивание показывает утрату такими клетками СК8 и 18, часто ассоциированную с иммунореактивностью для убиквитина [3]. Микроскопические особенности балонирующих клеток свидетельствуют о том, что такие клетки наиболее вероятно разрушаются путем балонного цитолитического лизиса. Балонирующие гепатоциты считаются признаком активации стеатогепатита, они тесно взаимосвязаны с перивенулярным и перисинусоидальным фиброзом печени. [5].

Тельца Маллори-Денка представляют собой крупные гомогенные белковые массы в цитоплазме балонирующих и стеатотически измененных гепатоцитов, которые окрашиваются эозином в розово-фиолетовый цвет (рис. 5).

Они состоят из агрегатов, развернутых гиперфосфорилированных кератинов, белков теплового шока, убиквитина и белка раннего ответа р6233; при ИГХ окрашивании тельца Маллори-Денка являются убиквитин- и р62-иммуно-позитивными [5]. Тельца Маллори-Денка, кроме НАСГ и АСГ, могут наблюдаться при тяжелом хроническом холестазах, при болезни Уилсона и при лекарственно обусловленной токсичности. Увеличение количества телец Маллори-Денка в гепатоцитах считается маркером тяжести или прогрессирующего течения НАСГ и АСГ [5].

Для НАСГ и АСГ характерным является также наличие в цитоплазме гепатоцитов мега-

митохондрий, представляющих собой гигантские, удлиненные митохондрии, содержащие в центре длинные игловидные кристаллические включения (рис. 6). Образование мегамитохондрий объясняется повреждением гепатоцитов окисленными фосфолипидами или липопротеинами, мегамитохондрий обнаруживаются в гепатоцитах также при лекарственно вызванной токсичности [3].

Проведенные ИГХ исследования показали, что при НАСГ и АСГ в печени среди иммунокомпетентных клеток преобладают CD 68+ макрофаги, а также обнаруживаются CD 4+, CD 8+ Т-лимфоциты и единичные плазматические клетки, которые неравномерно распределены в дольках и в портальных трактах. В портальных трактах локализованы немногочисленные CD 68+ макрофаги, CD 8+ Т-лимфоциты и CD 4+ Т-лимфоциты. В перисинусоидальных пространствах печеночных долек обнаруживаются единичные CD 8+ Т-лимфоциты, CD 4+ Т-лимфоциты и плазматические клетки. Немногочисленные CD 68+ макрофаги Купфера также локализованы в дольковых перисинусоидальных пространствах, в повышенных количествах они концентрируются в очагах выраженного стеатоза и некроптоза гепатоцитов, а также в зонах перисинусоидально-перипортального и портально-ЗЗперисинусоидального фиброза. Вокруг балонирующих гепатоцитов и гепатоцитов с тельцами Маллори-Денка обычно концентрируются немногочисленные нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты, формирующие мелкоочаговые воспалительноклеточные инфильтраты (рис. 7).

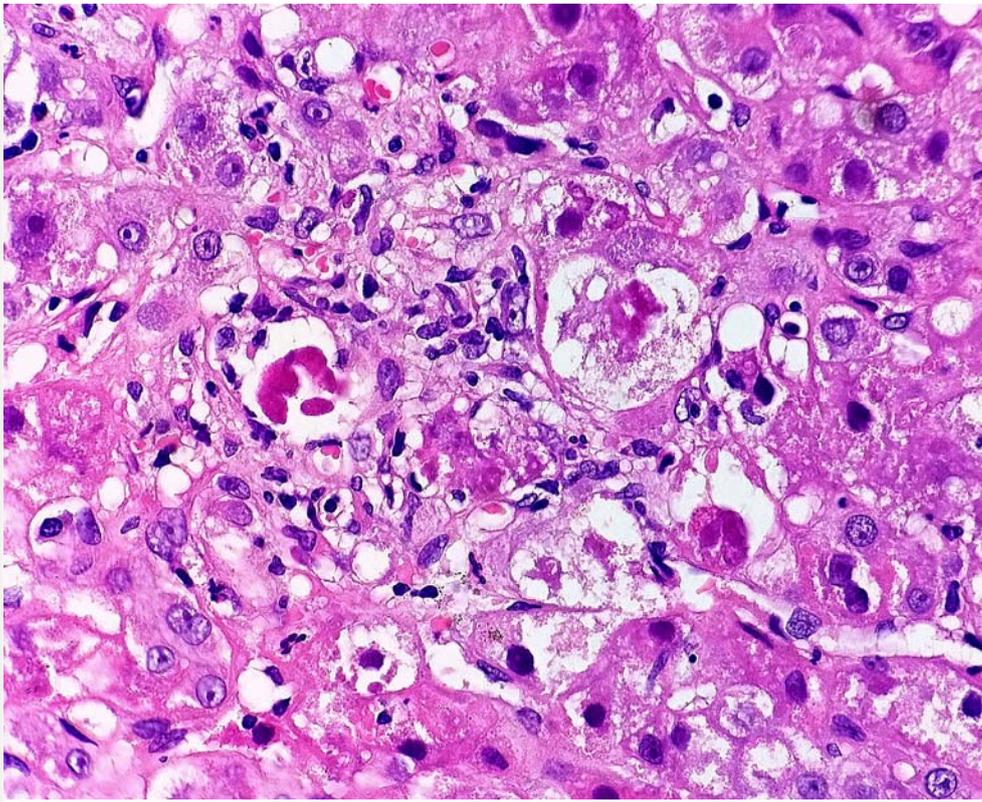


Рис. 5. Тельца Маллори-Денка в балонирующих гепатоцитах при неалкогольном стеатогепатите. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

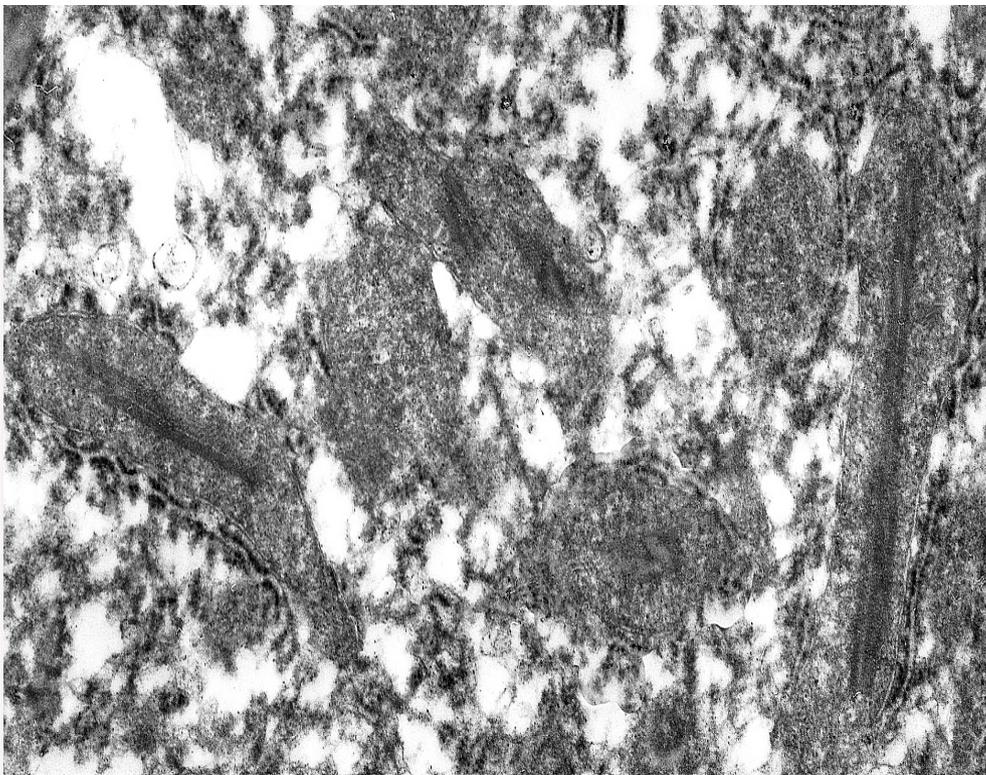


Рис. 6. Мегамитохондрии в гепатоцитах при неалкогольном стеатогепатите. $\times 9600$.

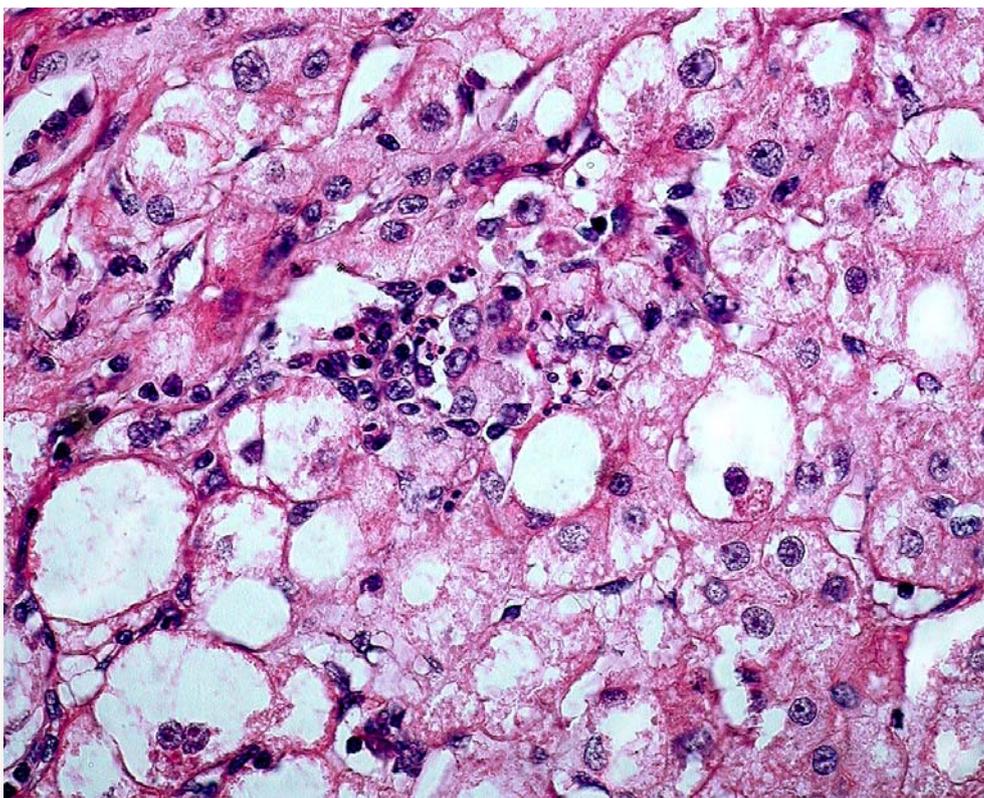


Рис. 7. Локус воспалительно-клеточной инфильтрации вблизи балонирующих гепатоцитов с тельцами Маллори-Денка при алкогольном стеатогепатите. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

Сегодня доказано, что воспалительный ответ в печени инициирует возрастание сигналов инфламмосом, активирующих через толл-подобные рецепторы звездчатые клетки и клетки Купфера, обеспечивающие хемокин-опосредованную инфильтрацию печени нейтрофилами, моноцитами, натуральными киллерами и Т-киллерами [26]. При большом количестве балонирующих гепатоцитов в дольках печени определяется значительная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, свидетельствующая об активности стеатогепатита (рис. 8).

Тем не менее, дольковая и портальная воспалительно-клеточная инфильтрация печени при НАСГ и АСГ значительно менее выражена, чем при вирусных гепатитах. Об этом также свидетельствуют данные других патологов [3,5].

К необязательным, редким признакам активации НАСГ и АСГ следует отнести появление локусов иммунноклеточного киллинга гепатоцитов и стеатогранулем, усиление аутофагии в стеатотических измененных гепатоцитах с накоплением в них липофусцина (рис. 9), а также значительное депонирование железа в гепатоцитах и макрофагах печени.

Проведенные ИГХ исследования показали, что CD 4+, CD 8+ Т-лимфоциты и CD 68+ макрофаги Купфера в разных соотношениях локализуются вокруг тяжело поврежденных гепатоцитов,

формируя локусы иммунноклеточного киллинга, которые также идентифицируются при окраске гематоксилином и эозином (рис.9). Ранее проведенные нами исследования показали, что последствиями иммунноклеточного киллинга при хроническом вирусном гепатите В и С является апоптоз и кариоцитоллизис гепатоцитов [27]. По нашим данным редким феноменом является обнаружение в печени у больных НАСГ и АСГ воспалительно-клеточных стеатогранулем в очагах стеатонекроза гепатоцитов.

В биоптатах печени некоторых больных НАСГ выявляется значительная активация аутофагии в стеатотически измененных гепатоцитах, которая при световой микроскопии проявляется значительным и распространенным накоплением в цитоплазме таких клеток гранул липофусцина (рис. 10).

При электронной микроскопии в цитоплазме таких стеатотически измененных гепатоцитов обнаруживается громадное количество аутофаголизосом. Аутофагия представляет собой процесс внутриклеточной деградации, при котором белково-липидные агрегаты и фрагменты поврежденных органелл окружаются двойной мембраной, которая сливается с лизосомой, образуя аутофаголизосому для деградации этих поврежденных цитозольных компонентов [28].

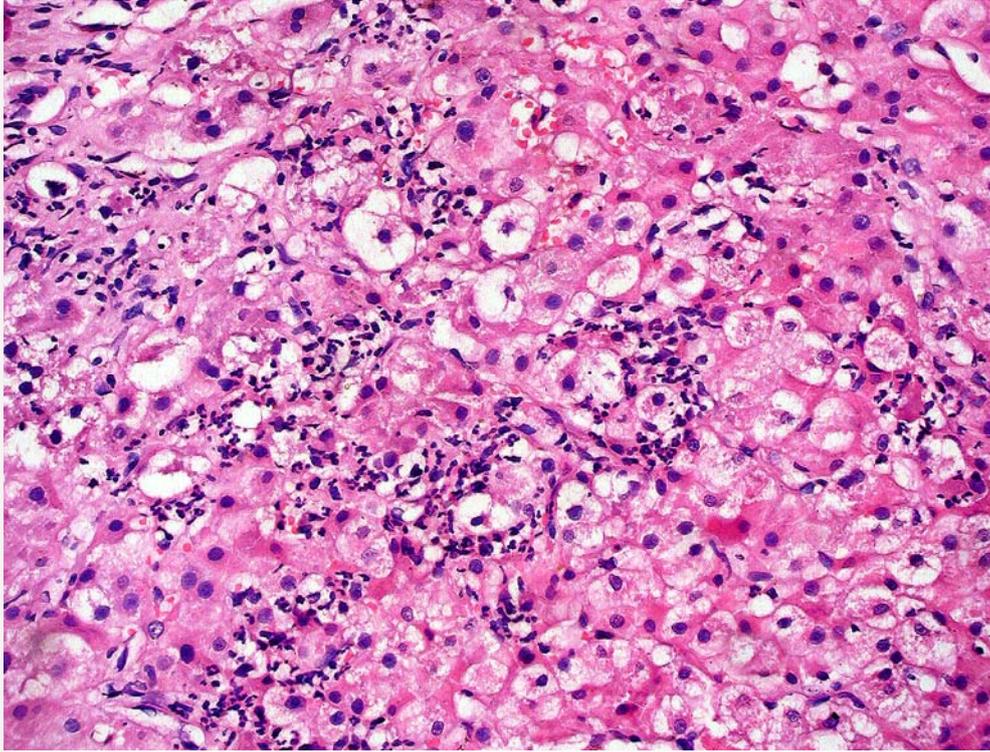


Рис. 8. Воспалительно-клеточная инфильтрация при алкогольном стеатогепатите с большим количеством лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

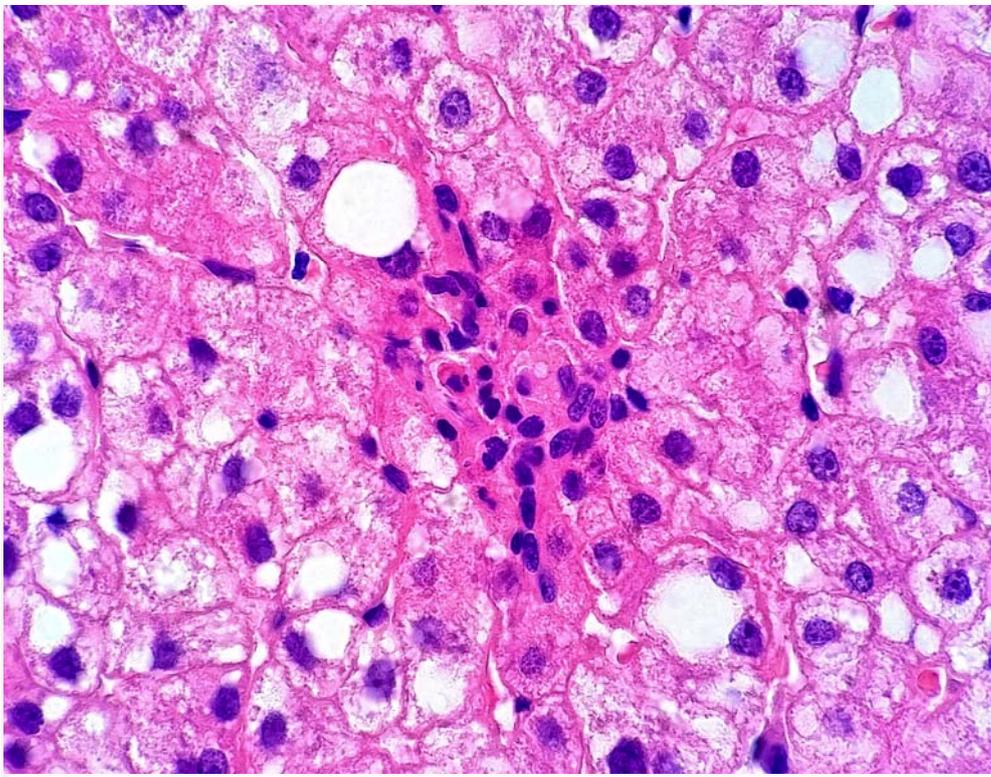


Рис. 9. Иммуноклеточный киллинг при неалкогольном стеатогепатите. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

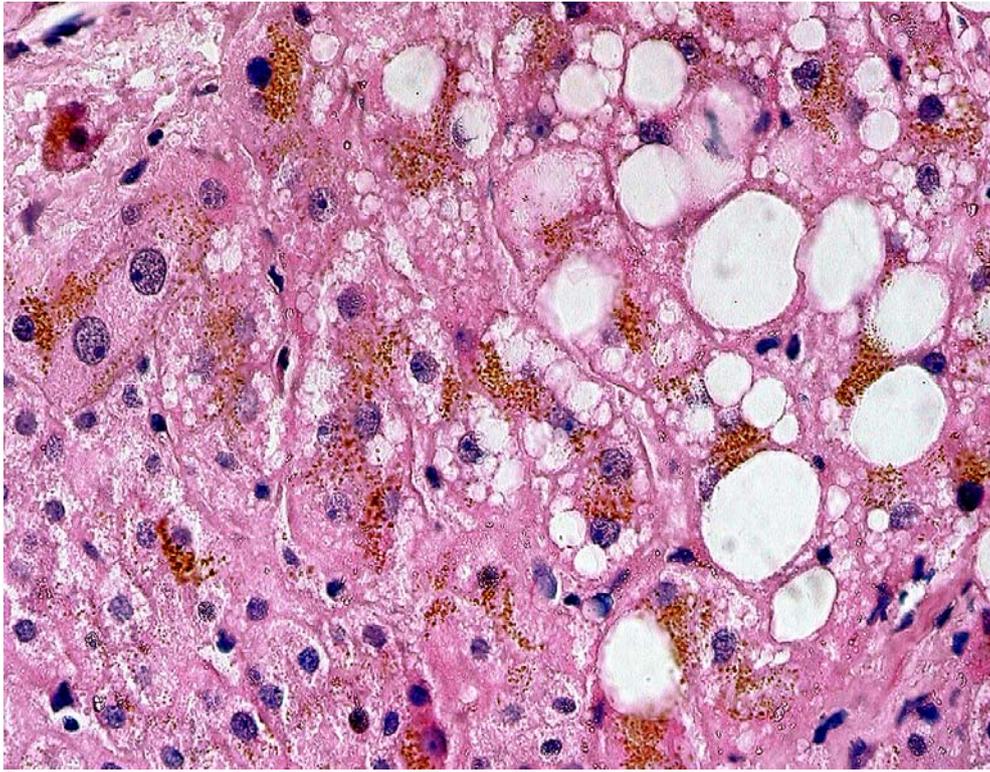


Рис. 10. Аутофагия с накоплением липофусцина в стеатотически измененных гепатоцитах при неалкогольном стеатогепатите. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$.

В биоптатах печени некоторых больных НАСГ обнаруживалось значительное депонирование железа в гепатоцитах и в макрофагах Купфера, а у больных АСГ – также в холянгиоцитах и в межклеточном матриксе [29]. В печени таких больных обнаруживалось возрастание частоты ферроптоза гепатоцитов и макрофагов, перегруженных железом. В таких случаях у больных АСГ и НАСГ при УЗИ обращало внимание наличие гиперэхогенных очагов в ткани печени, а в лабораторных исследованиях выявлялись повышенные уровни сывороточного железа (более 30,43 мкмоль/л) и ферритина (более 250 мкг/л). По литературным данным у больных НАЖБП нередко отмечается повышение уровня сывороточного ферритина, тесно связанного с отложением железа в печени, что сильно коррелирует с инсулин-резистентностью, более развитым фиброзом и повышенной смертностью пациентов [30,31]. Депонирование железа в ретикулоэндотелиальных клетках печени при НАЖБП взаимосвязано с развитым фиброзом [3].

Известно, что неблагоприятными осложнениями НАСГ и АСГ являются прогрессирующий фиброз печени, развитие цирроза печени, а также рака печени. Современные исследования показывают, что фиброз печени развит, по крайней мере, у четверти пациентов при морфологической диагностике НАСГ (определяется гистологически как стадия фиброза F2 или выше, в масштабе от F0 до F4 фиброза) [32]. Нами установлено, что у

больных НАСГ и АСГ формируется либо перисинусоидально-periцеллюлярный фиброз (рис. 11) либо портально-Z3перисинусоидальный фиброз печени, прогрессирующий от легкой F1 степени, через среднюю F2 степень к тяжелому F3 фиброзу и циррозу печени.

Среди 198 больных НАСГ в трепанобиоптатах печени легкий (F1) фиброз выявлен у 25 (12,62 %) пациентов, умеренный (F2) фиброз - у 49 (24,74 %) больных, тяжелый (F3) фиброз - у 22 (11,12 %) больных, микронодулярный цирроз печени перисинусоидально-periцеллюлярного типа выявлен у 23 (11,61 %) больных, а микронодулярный цирроз портально-Z3перисинусоидального типа - у 30 (15,17 %) больных. У 49 (24,74 %) больных НАСГ в трепанобиоптатах печени диагностирован стеатоз гепатоцитов различной степени тяжести, без наличия фиброза (F0) печени. В биопсийно-секционном материале 79 больных АСГ легкий (F1) фиброз печени был выявлен в 19 (24,05 %) наблюдениях, умеренный (F2) фиброз - в 20 (25,31 %) наблюдениях, тяжелый (F3) фиброз - в 9 (11,39 %) наблюдениях, микронодулярный цирроз печени перисинусоидально-periцеллюлярного типа выявлен в 10 (12,65%) наблюдениях, а микронодулярный цирроз печени портально-Z3перисинусоидального типа - в 21 (26,60 %) наблюдении. При судебно-гистологическом исследовании 359 пациентов, умерших на дому, алкогольный микронодулярный цирроз печени диагностирован у 62 (17,27 %) умерших.

У больных НАСГ и АСГ с циррозом печени отмечались признаки печеночной недостаточности: повышенное более 50,6 мкмоль/л значение фракций общего билирубина, возрастание выше 1 коэффициента де Ритиса, указывающего на активацию цитолиза гепатоцитов, а также варикозное расширение вен пищевода и спленомегалия разной степени выраженности. Предполагается [25], что при репарации стеатогепатита важную роль

играют два различных фиброзных пути: перицеллюлярный фиброгенез связан с активацией перисинусоидальных звездчатых клеток поврежденными гепатоцитами; с другой стороны, повреждение гепатоцитов стимулирует пролиферацию прогениторных клеток печени с развитием дуктулярной реакции, в процессе которой активируются портальные миофибробласты, ответственные за перипортальный фиброгенез.

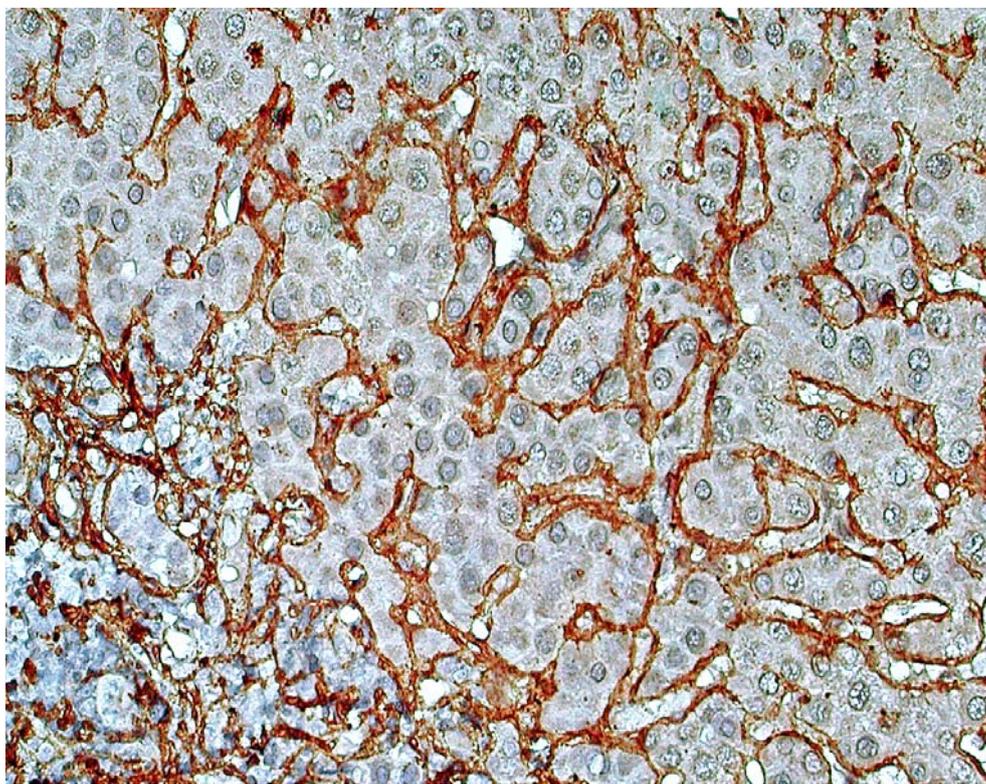


Рис. 11. Умеренный (F2) перисинусоидально-перицеллюлярный фиброз при неалкогольном стеатогепатите. Rb a-Hu Collagen type III, clone RAH C33. $\times 400$.

Следует отметить, что при микронодулярном циррозе печени перисинусоидально-перицеллюлярного или портально-ЗЗперисинусоидального типа всегда обнаруживается холангиодуктулярная реакция разной степени выраженности и локализации. По периферии сформировавшихся псевдодолек обнаруживаются локусы пролиферации овальных клеток с напластовывающимися друг на друга овальными ядрами, рядом с которыми обнаруживаются мелкие дуктулы, выстланные одним рядом холангиоцитов с темными ядрами и СК-7 позитивной цитоплазмой. Повышенное число мелких дуктул, выстланных СК-7 позитивными холангиоцитами, обнаруживается также в расширенных из-за фиброза портальных трактах и небольшое число – в фиброзных септах. В сохранившихся дольках и в сформировавшихся псевдодольках также наблюдаются немногочисленные дуктулярные структуры, выстланные СК-7 позитивным эпителием. Пока-

зано, что при НАСГ дуктулярная реакция коррелирует со стадией фиброза печени [33].

В биопсийно-секционном материале 277 больных АСГ и НАСГ гепатоцеллюлярный рак печени (ГЦР) нами обнаружен всего в 5-ти (1,80 %) наблюдениях; при судебно-гистологическом исследовании 359 умерших со стеатотическими изменениями печени ГЦР на фоне АСГ-цирроза печени выявлен в 3-х случаях, составивших 0,84 % всех умерших со стеатотическими изменениями печени. Гепатоцеллюлярный рак при АСГ и НАСГ имеет характерную полиморфную микроструктуру, в опухоли определяются трабекулярные, солидноклеточные и трабекулярно-тубулярные паттерны из полиморфных и мономорфных опухолевых гепатоцитов с наличием патологических митотических фигур и локусов апоптотического распада опухолевых клеток (рис. 12). В клетках ГЦР выявляется цитоплазматическая, гранулярная экспрессия HerPar-1.

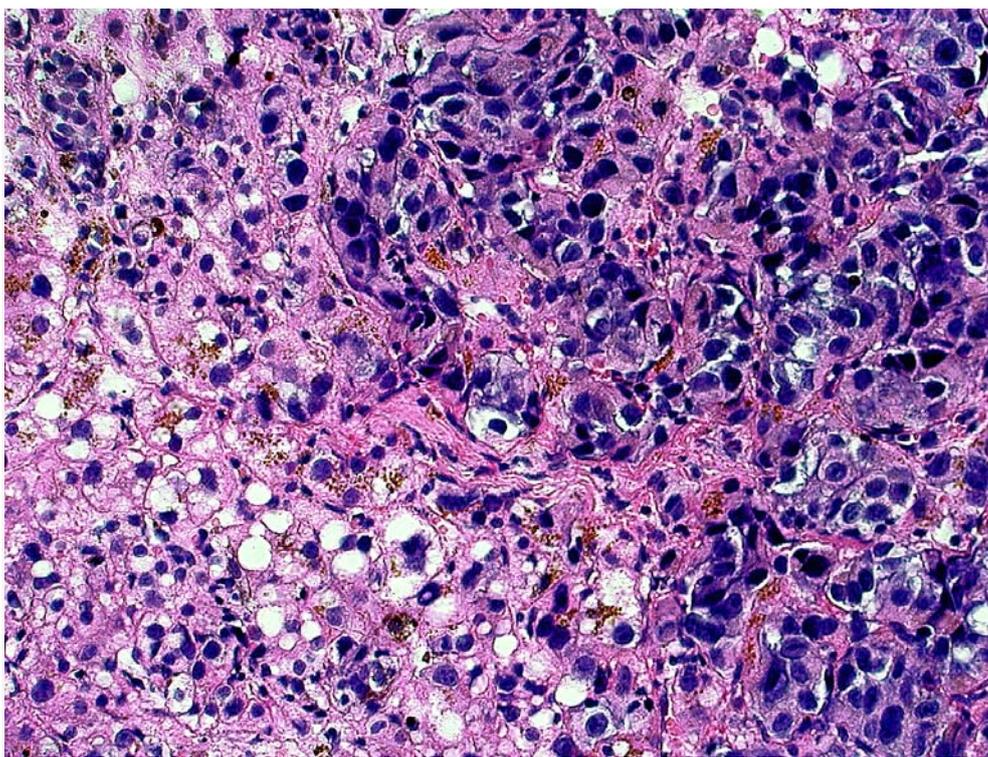


Рис. 12. Гепатоцеллюлярная карцинома печени при неалкогольном стеатогепатите - циррозе печени. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Оценочная годовая частота развития ГЦР при НАСГ составляет около 0,3% [34]. Риск развития ГЦР при НАСГ и при НАЖБ-циррозе печени выше у мужчин и увеличивается с возрастом, более развитым фиброзом, прогрессирующим ожирением, резистентностью к инсулину и сахарным диабетом [34,35]. Более высокий возраст и потребление алкоголя являются независимыми факторами риска развития ГЦР у пациентов с НАСГ-циррозом печени [36].

Установлено, что ГЦР развивается у пациентов с НАСГ-циррозом реже, чем у пациентов с ХВГС-циррозом печени [36]. Риск развития ГЦР в когортах пациентов с НАЖБ, с НАСГ без цирроза печени, с НАСГ-циррозом печени значительно ниже, чем в когортах пациентов с ХВГС-циррозом печени [37].

Развитие ГЦР без цирроза печени является относительно редким явлением и отмечается ориентировочно у 5% больных хроническим вирусным гепатитом, однако F. Piscaglia et al. [38] показали, что у 50 % больных НАЖБ ГЦР может возникать и при отсутствии цирроза. R.V. Regumrail et al. [39] обнаружили ГЦР в нецирротической печени у 7 больных НАЖБ/НАСГ (из 44 наблюдавшихся пациентов). Несмотря на относительную редкость развития ГЦР при НАЖБ и НАСГ, пациенты с НАЖБ-ГЦР в продвинутой стадии рака имеют худший прогноз, чем пациенты с ХВГС-ГЦР, что подтверждается более низкой годовой выживаемостью больных с момента

установления диагноза (61 % больных с ХВГС-ГЦР против 50 % больных с НАЖБ-ГЦР $P < 0,0001$) [40].

Сегодня доказано, что основной причиной смерти больных НАЖБ являются сердечно-сосудистые заболевания, у пациентов, страдающих НАЖБ, также повышен риск смерти от различных внепеченочных злокачественных новообразований [10, 41]. Среди злокачественных новообразований у больных НАЖБ доминирует рак органов желудочно-кишечного тракта (толстой кишки, пищевода, желудка и поджелудочной железы), а также рак почки у мужчин и молочной железы у женщин [41, 42].

Выводы

1. Наиболее распространенными патоморфологическими признаками активации неалкогольного и алкогольного стеатогепатита являются: транзиторное нарастание макровезикулярного стеатоза гепатоцитов до панлобулярного, усиление очаговой воспалительно-клеточной инфильтрации печеночных долек, возрастание некроптоза и апоптоза гепатоцитов, увеличение числа балонирующих (балонного лизиса) гепатоцитов, а также гепатоцитов с тельцами Маллори-Денка и лейкоцитарно-клеточным сателлитозом.

2. Возрастание деструктивно-апоптотических изменений гепатоцитов сопровождается компенсаторно-приспособительными процессами в непораженных гепатоцитах, а также активацией пролиферации овальных клеток и дифференцировкой

их новых поколений в гепатоциты и в холангиоциты с микроскопически регистрируемой холангио-дуктулярной реакцией (пролиферацией мелких холангиол).

3. Необязательными морфологическими признаками активации алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, выявляемыми у некоторых пациентов, является появление локусов иммунноклеточного киллинга поврежденных гепатоцитов, стеатогранулем, значительное возрастание аутофагии в гепатоцитах со стеатозом, а также возрастание депонирования железа в гепатоцитах, макрофагах и холангиоцитах.

4. Достоверным патоморфологическим показателем тяжести и длительности неалкогольного и алкогольного стеатогепатита является перисинусоидально-перицеллюлярный и портально-ЗЗперисинусоидальный фиброз печени, прогрес-

сирующий от легкой F1 степени, через среднюю F2 степень к тяжелому F3 фиброзу.

5. Неблагоприятными осложнениями неалкогольного и алкогольного стеатогепатита является микронодулярный цирроз печени перисинусоидально-перицеллюлярного или портально-ЗЗперисинусоидального типа, зарегистрированный у 10,48 % больных, а также редко развивающийся гепатоцеллюлярный рак печени, обнаруженный у 0,57 % пациентов, страдавших неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом.

Конфликт интересов: отсутствует.

Перспективой дальнейших исследований является исследование механизмов и патоморфологических проявлений обратимости фиброза печени у больных неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом.

Литературные источники References

1. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124–31. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038.
2. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and nonalcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;36(9):815–23. doi:10.1111/apt.12046
3. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Metabolism*. 2016;65(8):1080–6. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.008.
4. Adams LA, Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver - perhaps not so benign. *J. Hepatol.* 2015;62(5):1002–4. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.005.
5. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of NAFLD and NASH in Adults and Children. *Clin. Liver. Dis.* 2016;20(2):293–312. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.011
6. Fielding CM, Angulo P. Hepatic steatosis and steatohepatitis: Are they really two distinct entities? *Curr. Hepatol. Rep.* 2014;13(2):151–8. doi: 10.1007/s11901-014-0227-5
7. Stockwell T, Zhao J, Greenfield T, Li J, Livingston M, Meng Y. Estimating under- and over-reporting of drinking in national surveys of alcohol consumption: identification of consistent biases across four English-speaking countries. *Addiction*. 2016;111(7):1203–13. doi: 10.1111/add.13373.
8. Tu HP, Tung YC, Tsai WC, Lin GT, Ko YC, Lee SS. Alcohol related diseases and alcohol dependence syndrome is associated with increased gout risk: a nationwide populationbased cohort study. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):189–96. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.024.
9. Lowe JM, McDonnell MG, Leickly E, Angelo FA, Vilardaga R, McPherson S, Srebnik D, Roll J, Ries RK. Determining ethyl glucuronide cut-offs when detecting self-reported alcohol use in addiction treatment patients. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2015;39(5):905–10. doi: 10.1111/acer.12699.
10. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(2):475–85. doi: 10.3748/wjg.
11. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 2010;51(5):1820–32. doi: 10.1002/hep.23594.
12. Karagozian R, Derdak Z, Baffy G. Obesity-associated mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Metabolism*. 2014;63(5):607–17. doi: 10.1016/j.metabol.2014.01.011.
13. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *J. Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
14. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(42):15539–48. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539.
15. Stepanov YuM. Hepatic steatosis and steatohepatitis is the inevitability of mixed genesis. *Gastroenterology*. 2014;4(54):136–42. Russian.

16. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21. doi:10.1002/hep.20701.
17. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA., Belt P, Neuschwander-Tetri BA. NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810–20. doi:10.1002/hep.24127.
18. Hjelkrem M, Stauch C, Shaw J, Harrison S.A. Validation of the non-alcoholic fatty liver disease activity score. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34(2):214–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04695.x.
19. Rastogi A, Shasthry SM, Agarwal A, Bihari C, Jain P, Jindal A, Sarin S. Non-alcoholic fatty liver disease - histological scoring systems: a large cohort single-center, evaluation study. *APMIS*. 2017;125(11):962–73. doi: 10.1111/apm.12742.
20. Ferrell L. Pitfalls in the Diagnosis of Medical Liver Disease with two Concurrent Etiologies. *Current Issues In Anatomic Pathology*. 2017 [el.res. www.ucsfcmc.com/2017/MAP17001A/.../13_Ferrell_Liver.pdf]
21. Rasband WS. (1997–2016) Image. J. Bethesda, Maryland. Retrived from: <http://imagej.nih.gov/ij/>
22. Tumanskiy VO, Fen' SV. inventors. Zaporizhia state medical university. [A method for determining the degree of steatosis in the liver biopsy] Ukraine patent UA 112148. 2016. Int. CI. G01N21/00, A61B1/00. Ukrainian.
23. Bedossa P. FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–75. doi: 10.1002/hep.27173.
24. Cardinale V, Wang Y, Carpino G, Cui CB, Gatto M, Rossi M, Berloco PB, Cantafora A, Wauthier E, Furth ME, Inverardi L, Dominguez-Bendala J, Ricordi C, Gerber D, Gaudio E, Alvaro D, Reid L. Multipotent stem/progenitor cells in human biliary tree give rise to hepatocytes, cholangiocytes, and pancreatic islets. *Hepatology*. 2011;54(6):2159–72. doi: 10.1002/hep.24590.
25. Carpino G, Renzi A, Onori P, Gaudio E. Role of Hepatic Progenitor Cells in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Development: Cellular Cross-Talks and Molecular Networks. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(10):20112–30. doi:10.3390/ijms141020112.
26. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver — from homeostasis to disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;13(2):88–110. doi:10.1038/nrgastro.2015.200
27. Tumansky VA, Shishkin MA, Shebeko YuA. Immunocellular Killing: Morphogenesis and consequences for patients with chronic viral hepatitis. *Pathologia*. 2008;5(3):110–2. Russian.
28. Hung TM, Yuan RH, Huang WP, Chen YH, Lin YC, Lin CW, Lai HS, Lee PH. Increased Autophagy Markers Are Associated with Ductular Reaction during the Development of Cirrhosis. *Am. J. Pathology*. 2015;185(9):2454–67. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.05.010.
29. Tumanskiy VA, Fen' SV. Deposition features of heterovalent iron (Fe²⁺ and Fe³⁺) in the liver in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Pathologia*. 2015;3(35):41–48. doi: 10.14739/2310-1237.2015.3.55589. Russian.
30. Ryan JD, Armitage AE, Cobbold JF, Banerjee R, Borsani O, Dongiovanni P, Neubauer S, Morovat R, Wang LM, Pasricha SR, Fargion S, Collier J, Barnes E, Dracesmith H, Valenti L, Paveses M. Hepatic iron is the major determinant of serum ferritin in NAFLD patients. *Liver Int.* 2018;38(1):164–73. doi.org/10.1111/liv.13513.
31. Hagström H, Nasr P, Bottai M, Ekstedt M, Kechagias S, Hultcrantz R, Stål P. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. *Liver Int.* 2016;36(11):1688–95. doi: 10.1111/liv.13144.
32. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
33. Zhao L, Westerhoff M, Pai RK, Choi WT, Gao ZH, Hart J. Centrilobular ductular reaction correlates with fibrosis stage and fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *Modern Pathology* advance online publication. 2017; doi:10.1038/modpathol.2017.115
34. Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism*. 2016;65(8):1151–60. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.010.
35. Corey KE, Gawrieh S, deLemos AS, Zheng H, Scanga AE, Haglund JW, Sanchez J, Danford CJ, Comerford M, Bossi K, Munir S, Chalasani N, Wattacheril J. Risk factors for hepatocellular carcinoma in cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter, case-control study. *World J. Hepatol.* 2017;9(7):385–90. doi: 10.4254/wjh.v9.i7.385.
36. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972–8. doi: 10.1002/hep.23527.
37. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer, Based on Systematic Review. *Clin. Gastroenterology Hepathol-*

ogy. 2012;10(12):1342–59. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.

38. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S. HCC-NAFLD Italian Study Group. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827–38. doi: 10.1002/hep.28368.

39. Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A, Harrison SA. Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Non-cirrhotic Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: US Experience. *Dig. Dis. Sci*. 2015;60(10):3142–8. doi: 10.1007/s10620-015-3821-7.

40. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L,

Venkatesan C, Mishra A, Erario M, Hunt S. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62(6):1723–30. doi: 10.1002/hep.28123.

41. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J. Gastroenterol*. 2017;23(36):6571–92. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6571.

42. Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res. Clin. Gastroenterol*. 2014;28(4):599–610. doi: 10.1016/j.bpg.2014.07.006.

Туманський В.О., Фень С.В., Туманська Л.М. Патоморфологічний аналіз несприятливих наслідків неалкогольного та алкогольного стеатогепатиту.

Реферат. У 185 трепанобіоптатах печінки та в секційному матеріалі 451 померлого хворого, із застосуванням гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методик, визначено, що найбільш розповсюдженими патоморфологічними проявами активації неалкогольного стеатогепатиту та алкогольного стеатогепатиту є транзиторне наростання стеатозу гепатоцитів, посилення запально-клітинної інфільтрації печінкових дольок, збільшення кількості гепатоцитів з тільцями Малорі-Денка та нейтрофільно-клітинним сателітозом, зростання частоти некроптозу, апоптозу та балонування гепатоцитів; більш рідкими ознаками є зростання імунноклітинного кілінга, аутофагії і депонування заліза в гепатоцитах. Показником важкості і тривалості цих захворювань є прогресуючий перисинусоїдально-перичелюлярний або портально-ЗЗперисинусоїдальний фіброз печінки, а несприятливими ускладненнями є мікронодулярний цироз печінки перисинусоїдально-перичелюлярного або портально-ЗЗперисинусоїдального типу, а також рідко виникаючий гепатоцелюлярний рак печінки.

Ключові слова: неалкогольний і алкогольний стеатогепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома.