

ПАТОМОРФОЛОГІЯ ФІБРОЗУВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ПЕЧІНЦІ ТА ЛЕГЕНЯХ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТА ОЖИРІННЯ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

О.Є. Гринюк, І.С. Давиденко, О.С. Хухліна, А.А. Антонів, В.С. Гайдичук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, фіброз.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №1 (75). С.18-26.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.3

E-mail:
olha.hryniuk@bsmu.edu.ua

Мета дослідження – вивчити гістохімічні та гістологічні особливості тканин печінки та легень у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та ожиріння за умов коморбідного перебігу з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріал та методи. Використано матеріал аутопсії 27 випадків НАСГ, у тому числі 13 випадків НАСГ та ожиріння I ступеня (1-ша група), 14 випадків НАСГ, ожиріння I ступеня із коморбідним ХОЗЛ II-III стадії (2-га група). Групи порівняння включали матеріал аутопсії 12 хворих на ізольоване ХОЗЛ II-III ст. (3-тя група), а також 11 практично здорових осіб (ПЗО), основними причинами смерті яких була політравма або черепно-мозкова травма чи раптова коронарна смерть. Групи були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік хворих нараховував (59,3±3,21) років.

Результати. У 2-й групі об'єм сполучної тканини (СТ) у паренхімі печінки в 1,9 разів перевищував показник у 1-й групі ($p<0,05$), питомий об'єм колагенових волокон – в 1,4 раза, оптична густина забарвлення колагенових волокон – в 1,2 раза ($p<0,05$). У 2-й групі встановлено максимальне пошкодження респіраторних відділів легень (РВЛ) за відсотком заповнення їх просторів десквамованими клітинами (більше у 9,4 раза порівняно з ПЗО, у 1,3 раза порівняно з показником у 3-й групі); питомий об'єм кровоносних судин у перибронхіальній СТ зростає в 1,4 раза ($p<0,05$), максимально вираженими були явища тромбозу венозних судин як у перибронхіальній СТ, так і в РВЛ (перевищують показник у 3-й групі в 1,2 раза та у 2,4 раза відповідно) ($p<0,05$). У хворих 2-ї групи відмічаються найвищі серед всіх груп дослідження показники питомого об'єму сполучної тканини у легенях (19,8±0,37 ($p<0,05$)).

Висновки. Коморбідне ХОЗЛ у хворих на НАСГ та ожиріння сприяло вищому ступеню активації компонентів сполучної тканини у паренхімі печінки порівняно з показниками при НАСГ на тлі ожиріння без ХОЗЛ, зі зростанням об'єму сполучної тканини (в 1,9 раза, $p<0,05$), питомого об'єму колагенових волокон (в 1,4 раза, $p<0,05$), оптичної густини забарвлення колагенових волокон (в 1,2 раза, $p<0,05$).

Ключевые слова:

неалкогольный стеатогепатит, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, фиброз.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №1 (75). С.18-26.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ФИБРОЗИРУЮЩИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ И ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ И ОЖИРЕНИЕМ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О.Е. Гринюк, И.С. Давыденко, О.С. Хухлина, А.А. Антонив, В.С. Гайдичук

Цель исследования – изучить гистохимические и гистологические особенности тканей печени и легких у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и ожирением в условиях коморбидного течения с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Использован материал аутопсии 27 случаев НАСГ, в том числе 13 случаев НАСГ и ожирения I степени (1 группа), 14 случаев НАСГ, ожирения I степени с коморбидной ХОБЛ II-III стадии (2 группа). Группы сравнения включали материал аутопсии 12 больных с изолированным ХОБЛ II-III ст. (3 группа), а также 11 практически здоровых лиц (ПЗЛ), основными причинами смерти которых была политравма или черепно-мозговая травма либо внезапная коронарная смерть. Группы были рандомизированы по возрасту, полу, степени ожирения. Средний возраст больных составил (59,3 ± 3,21) лет.

Результаты. Во 2-й группе объем соединительной ткани (СТ) в паренхиме печени в 1,9 раз превышал показатель в 1-й группе ($p<0,05$), удельный объем коллагеновых волокон – в 1,4 раза, оптическая плотность окраски коллагеновых волокон – в 1,2 раза ($p<0,05$). Во 2-й группе установлено максимальное повреждение

респираторных отделов легких (РОЛ) по проценту заполнения пространств РОЛ десквамированными клетками (выше в 9,4 раза по сравнению с ПЗЛ, в 1,3 раза по сравнению с показателем в 3-й группе); удельный объем кровеносных сосудов в перибронхиальной СТ возрастал в 1,4 раза ($p < 0,05$); максимально выраженными были явления тромбоза венных сосудов как в перибронхиальной СТ (превышают показатель в 3-й группе в 1,2 раза), так и в РОЛ (в 2,4 раза) ($p < 0,05$). У больных 2-й группы отмечаются самые высокие среди всех групп исследования показатели удельного объема СТ в легких ($19,8 \pm 0,37$ ($p < 0,05$)).

Выводы. Коморбидность ХОБЛ у больных НАСГ и ожирением способствовала высшей степени активации компонентов соединительной ткани в паренхиме печени по сравнению с показателями при НАСГ на фоне ожирения без ХОБЛ, с возрастанием объема соединительной ткани (в 1,9 раза, $p < 0,05$), удельного объема коллагеновых волокон (в 1,4 раза, $p < 0,05$), оптической плотности окраски коллагеновых волокон (в 1,2 раза, $p < 0,05$).

PATHOMORPHOLOGY OF FIBROSING PROCESSES IN THE LIVER AND LUNGS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND OBESITY AT COMORBIDITY WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.Ye. Hryniuk, I.S. Davydenko, O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv, V.S. Haidychuk

Objective - to study the histochemical and histological features of the liver and lung tissues in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and obesity under condition of a comorbid course with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. The autopsy material of 27 cases with NASH, including 13 cases of NASH and obesity of I degree (group 1), 14 cases of NASH, obesity of I degree with comorbid COPD of II-III stage (group 2) was used. The groups of comparison included autopsy material of 12 patients with isolated COPD of II-III stage (Group 3), as well as 11 practically healthy persons (PHP), their main causes of death were polytrauma or traumatic brain injury or sudden coronary death. The groups were randomized according to age, sex, degree of obesity. The average age of patients was ($59,3 \pm 3,21$) years.

Results. The volume of the connective tissue (CT) in the liver parenchyma in the 2nd group was in 1,9 times higher than in the 1st group ($p < 0,05$), the specific volume of collagen fibers in 1,4 times, the optical density of collagen fibers by 1,2 times ($p < 0,05$). In the 2nd group, the maximum damage to the respiratory parts of the lungs (RPL) was established in terms of percentage of filling of the RPL spaces with desquamated cells (in 9.4 times in comparison with PHP, by 1,3 times compared to the indicator in the 3rd group); specific volume growth of the blood vessels in the peribronchial CT by 1,4 times ($p < 0,05$). The phenomena of venous thrombosis are most pronounced both in the peribronchial CT (they exceed the indicator in the 3rd group by 1,2 times) and respiratory parts of the lungs (by 2,4 times) ($p < 0,05$). Patients of the 2nd group had the highest values of the specific volume of CT in the lungs among all groups under study ($19,8 \pm 0,37$ ($p < 0,05$)).

Conclusions. The comorbidity of COPD in patients with NASH and obesity contributed to the higher degree of activation of the connective tissue components in the liver parenchyma in comparison with the NASH indicators against a background of obesity without COPD, with an increase in the volume of the connective tissue (in 1,9 times, $p < 0,05$), specific volume collagen fibers (by 1,4 times, $p < 0,05$), optical density of collagen fibers coloring (in 1,2 times, $p < 0,05$).

Key words:
non-alcoholic steatohepatitis, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, fibrosis.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, №1 (75). P.18-26.

Вступ

Поєднаний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі ожиріння із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) набуває актуальності за рахунок істотного зростання поширеності цього виду коморбідності (24 – 30%) [1-3]. Золотим стандартом діагностики НАСГ залишається патогістологічне дослідження зразків тканини печінки, отримане шляхом прицільної або черезшкірної біопсії печінки [4]. Дисфункціональні зміни в легенях провокуються не лише впливом тютюнового диму [5], а й метаболічними

захворюваннями [6-8], такими як ожиріння, НАЖХП, цукровий діабет 2-го типу, що ініціюють фоновий оксидативний та нітрозативний стрес, виснажують систему антиоксидантного захисту, потенціюють локальне та системне запалення, ініціюють фіброгенез із подальшим ремоделюванням бронхів та розвитком пневмосклеротичних процесів [9].

Характерною ознакою фіброгенезу при НАСГ є перисинусоїдальний / перицелюлярний фіброз, який зазвичай розпочинається в 3-й зоні [10]. Із прогресуванням НАСГ може виникати портальний та перипортальний фіброз, мостоподібний фіброз

та цироз печінки [11]. Метааналіз 10 повздовжніх патогістологічних досліджень показав, що похилий вік, паренхіматозне та портальне запалення, визначені шляхом проведення первинної біопсії, були незалежними предикторами прогресування вираженого фіброзу при НАСГ, що може вказувати на роль ХОЗЛ, як джерела системного запального процесу, у розвитку НАСГ [12].

Незважаючи на високий рівень вивчення патоморфологічної картини та закономірностей прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті на тлі ожиріння [13, 14], особливості фіброзоутворення в печінковій тканині при НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ вивчені недостатньо.

Мета дослідження

Встановити патоморфологічні особливості печінкової та легеневої тканини за умов ізольованого та коморбідного перебігу НАСГ та ХОЗЛ на тлі ожиріння.

Матеріал та методи дослідження

У дослідженні використовували матеріал автопсії 27 випадків НАСГ, ожиріння І ступеня із коморбідним ХОЗЛ II-III стадії (14 випадків, 2-га група) та без ХОЗЛ (13 випадків, 1-ша група), а саме, ранні розтини померлих – до 1 години після встановлення факту біологічної смерті. Причини смерті: черепно-мозкові травми, гострі інсульти, раптова коронарна смерть, зі встановленими за життя НАСГ, ожиріння, ХОЗЛ II-III ст. Групи порівняння включали матеріал автопсії 12 хворих із ХОЗЛ II-III ст. (3-тя група), а також 11 практично здорових осіб (ПЗО). Групи були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік хворих становив (59,3±3,21) років.

Свіжий матеріал (біоптати та шматочки печінки, легень, вирізані новим лезом для гоління при автопсії) фіксували протягом 22 годин у нейтральному забуференому 10% водному розчині формаліну за Р. Ліллі [15], після чого здійснювали зневоднювання у висхідній батареї етанолу і заливку в парафін. З парафінових блоків на санному мікроскопі виготовляли зрізи товщиною 5 мкм. Парафінові зрізи монтували на неімуногенні предметні скельця SuperFrost®Plus (Germany). Зрізи зафарбовували гематоксилином і еозином з оглядовою метою. Для виявлення компонентів СТ нами використана методика Н.З. Слінченко [16], («хромотроп 2В» – «водний блакитний» після протравки фосфорно-вольфрамовою кислотою); для виявлення нейтральних жирів у тканині печінки виконували заморожені зрізи із забарвленням шарлахом за А. С. Горделадзе.

При постановці гістохімічних реакцій дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Виконували негативні та позитивні контролю. При виконанні гістологічних досліджень використовували мікроскоп біологічний Delta Optical Evolution 300 Trino Plan LED; збільшення x40, x100, x400, x600, x1000 (окуляр x10; об'єктиви x4, x10, x40, x60, x100). Цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів отримували

за допомогою фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від мети аналізу. Мікроморофометричні дослідження виконані з використанням цитологічного аналізатора з програмним забезпеченням «ВидеоТест – Размер 5,0» (2000) на кафедрі патоморфології Буковинського державного медичного університету.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964- 2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. За допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень перевіряли нормальність розподілу. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера використовували для порівняння за нормального розподілу. Медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп) використовували за ненормального розподілу. Для статистичної оцінки використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та їх обговорення

Відмінності між групами дослідження були знайдені за показниками стану сполучної тканини (СТ). Як видно з даних таблиці 1, питомий об'єм СТ портальних трактів у нормі є невеликим і становить менше, ніж 3%.

При ХОЗЛ питомий об'єм СТ портальних трактів зростає у середньому майже удвічі порівняно з ПЗО (табл. 1). При цьому збільшується і питомий об'єм колагенових волокон у СТ, окрім того, зростає й інтенсивність забарвлення колагену цих волокон, що видно за збільшенням оптичної густини забарвлення (табл. 1).

Зміни властивостей СТ у печінці при ізольованому ХОЗЛ можна пояснити, як і стеатоз гепатоцитів, хронічною гіпоксією, оскільки при гіпоксії активуються фібробласти в контексті клітинної проліферації та продукції колагену й інших білків СТ.

У хворих на НАСГ із ожирінням на фоні того, що в середньому збільшується питомий об'єм СТ порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ, тим не менше, інші властивості СТ (питомий об'єм колагенових волокон та оптична густина їх специфічного забарвлення) у

Таблиця 1

Показники стану сполучної тканини печінки, згідно з даними морфологічного дослідження, у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=13	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Питомий об'єм сполучної тканини в печінці (%)	2,9±0,11	8,8±0,32*	16,6±0,48 */**	6,4±0,24 */**/**
Питомий об'єм колагенових волокон у СТ портальних трактів печінки (%)	54,1±1,64	63,2±2,46*	88,3±3,08 */**	64,2±1,97 */**/**
Оптична густина забарвлення колагенових волокон аніліновим синім при забарвленні за Н.З.Слінченком у СТ портальних трактів печінки (в.од.опт. густ.)	0,192±0,0012	0,224±0,0014*	0,275±0,0015 */**	0,227±0,0014 */**/**

Примітки:* – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$);*** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ із ХОЗЛ ($p < 0,05$).

середньому не збільшуються (див. табл. 1). Найбільш суттєві зміни в СТ печінки відзначено у пацієнтів із НАСГ, ожирінням та ХОЗЛ – максимальне зростання об'єму СТ тканини в печінці (в 1,9 раза, $p < 0,05$ порівняно з НАСГ без ХОЗЛ), зростання питомого об'єму колагенових волокон в СТ портальних трактів (в 1,4 раза, $p < 0$, порівняно з НАСГ без ХОЗЛ), а також інтенсивності забарвлення колагенових

волокон аніліновим синім при забарвленні за Н.З.Слінченком у СТ портальних трактів печінки (в 1,2 раза, $p < 0,05$ порівняно з НАСГ без ХОЗЛ) (див. табл. 1). Отже, у групі пацієнтів з ожирінням, НАСГ та ХОЗЛ відзначаються найбільш виражені процеси фіброзоутворення у печінці порівняно з іншими групами пацієнтів (рис. 1).

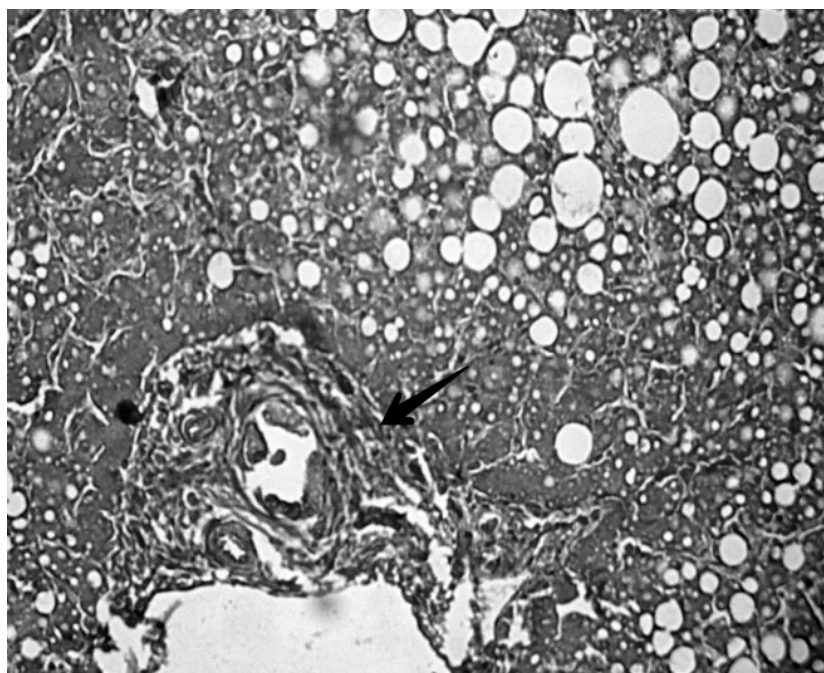


Рис. 1. Мікрофотографія печінки хворого на НАСГ та ХОЗЛ із ожирінням. Осередок сполучної тканини, який відноситься до портального тракту, вказаний стрілкою. Забарвлення хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

Оскільки дослідженню підлягав матеріал, взятий у хворих на ХОЗЛ, одним із важливих аспектів оцінки стану тканин легень цих осіб було визначення

стану кровоносних судин. Середні величини морфометричних показників, які характеризують стан кровоносних судин легень, наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Показники стану кровоносних судин легень згідно з даними морфологічного дослідження у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож. (група 1), n=13	НАСГ, Ож. із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Питомий об'єм кровоносних судин у перибронхіальній сполучній тканині (%)	8,0±0,33	8,2±0,27	11,5±0,44 */**	14,7±0,58 ***/**
Відсоток венозних судин із тромбозом у перибронхіальній сполучній тканині (%)	відсутні	0,8±0,03*	14,7±0,51 */**	12,0±0,38 ***/**
Відсоток венозних судин із тромбозом у респіраторних відділах легень (%)	відсутні	0,8±0,02*	11,0±0,29 */**	4,5±0,15 ***/**

Примітки:* – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$);*** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ із ХОЗЛ ($p < 0,05$).

З даних таблиці 2 видно, що при ХОЗЛ в 1,8 раза зростає питомий об'єм кровоносних судин у перибронхіальній СТ. Водночас, при коморбідності ХОЗЛ із НАСГ, поряд зі зростанням питомого об'єму кровоносних судин у перибронхіальній СТ в 1,4 раза ($p < 0,05$) відзначаються максимально виражені явища тромбозу венозних судин як у перибронхіальній СТ

(перевищують показник при ХОЗЛ в 1,2 раза) (рис.2), так і в респіраторних відділах легень (перевищують показник при ХОЗЛ у 2,4 раза) ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 3). Тромби були побудовані за принципами будови червоних тромбів, тобто з помітним переважанням еритроцитів.

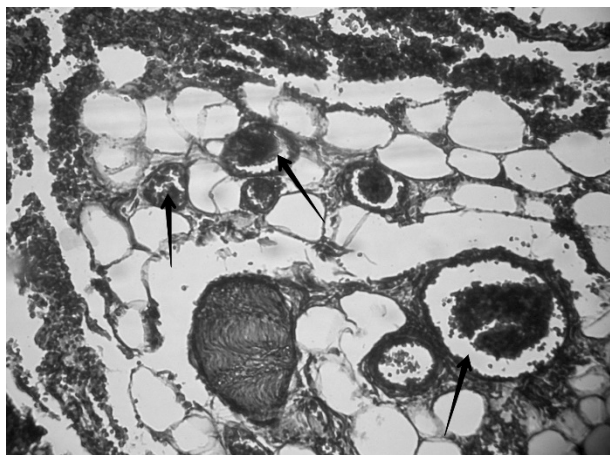


Рис. 2. Мікрофотографія легень хворого на ХОЗЛ. Перибронхіальна сполучна тканина. Тромбовані вени вказані стрілками. Забарвлення хроматропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20 \times . Ок.10 \times

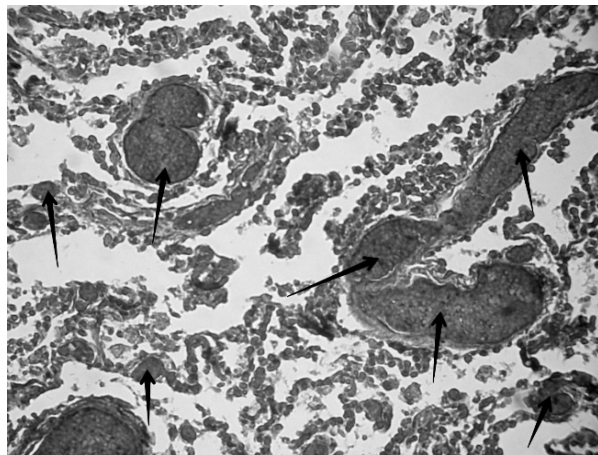


Рис. 3. Мікрофотографія легень хворого на ХОЗЛ. Респіраторні відділи легень. Тромбовані вени вказані стрілками. Забарвлення хроматропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20 \times . Ок.10 \times

В якості одного з показників ушкодження легеневої тканини взятий відсоток заповнення просторів респіраторних відділів легень десквамованими клітинами, оскільки злущування поверхневих клітин є одним із важливих показників рівня ушкодження респіраторних відділів легень.

Як видно, з даних табл. 3, при ХОЗЛ цей показник закономірно зростає. Однак варто зазначити, що і в пацієнтів з ожирінням при НАСГ також суттєво зростає процеси десквамації клітин респіраторних відділів легень, хоч і меншою мірою, ніж при ХОЗЛ.

Таблиця 3

Відсоток заповнення просторів респіраторних відділів легень десквамованими клітинами (%) згідно з даними морфологічного дослідження у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=13	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Відсоток заповнення просторів респіраторних відділів легень десквамованими клітинами (%)	2,3±0,09	4,5±0,13*	21,6±0,26 */*/*/*	16,2±0,21 */*/*/*

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$);
*** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ із ХОЗЛ ($p < 0,05$).

На основі наших досліджень важко визначитися стосовно конкретного типу десквамованих клітин, оскільки вони були часто морфологічно змінені, але з даних наукової літератури відомо, що такими клітинами при ураженні легень зазвичай є альвеолоцити та альвеолярні макрофаги.

Мікроскопічні дослідження легень також показали низку відмінностей між групами дослідження. Оскільки одним із найбільш важливих завдань була оцінка стану СТ, нами була використана гістохімічна

методика забарвлення гістологічних зрізів легень хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Як видно з даних табл. 4, в нормі в легенях добре виражена СТ, зокрема її питомий об'єм становить у середньому понад 7%. Закономірно, що більше СТ концентрується навколо бронхів (перибронхіальна СТ) і навколо кровоносних судин (периваскулярна СТ). Сполучна тканина, у т.ч. колагенові волокна, присутні й у стінках респіраторних відділів легень.

Таблиця 4

Показники стану сполучної тканини легень, згідно з даними морфологічного дослідження, у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож. (група 1), n=13	НАСГ, Ож. із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Питомий об'єм сполучної тканини в легенях (%)	7,4±0,24	9,9±0,29*	19,8±0,37 */*	16,2±0,32 */*/*
Питомий об'єм колагенових волокон у перибронхіальній СТ (%)	52,4±1,78	60,5±2,03*	68,0±2,07 *	64,9±2,01 *
Оптична густина забарвлення колагенових волокон аніліновим синім за Н.З.Слінченком у пери-бронхіальній СТ (в.од.опт.густ.)	0,184±0,0012	0,219±0,0013*	0,284±0,0014 */*	0,280±0,0014 */*

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$);
*** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ із ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Цілком очікувано, при ХОЗЛ зростає питомий об'єм СТ в легенях, зростання це у середньому відбувається більше, ніж у два рази порівняно з нормою (див. табл. 4) за рахунок перибронхіальної СТ, тому саме в цих місцях (навколо бронхів) був виміряний питомий об'єм колагенових волокон та їхня інтенсивність специфічного забарвлення аніліновим синім при постановці гістохімічної методики за Н.З.Слінченком. Як видно з даних

табл. 4, при ХОЗЛ порівняно з ПЗО, ущільнюється перибронхіальна СТ, що видно за зростанням питомого об'єму колагенових волокон у ній, та зростає й інтенсивність специфічного забарвлення на колаген у колагенових волокнах, що видно за зростанням оптичної густини забарвлення колагенових волокон аніліновим синім.

У хворих на НАСГ з ожирінням, хоча і виявлено збільшення питомого об'єму СТ у легенях (в 1,2-

1,3 раза, $p < 0,05$) та її щільності порівняно із ПЗО (табл. 4), усе ж у середньому ці процеси менш виражені, ніж у хворих на ХОЗЛ.

У хворих на ХОЗЛ, НАСГ та ожиріння відзначаються найвищі серед усіх груп дослідження показники питомого об'єму СТ та щільності перибронхіальної сполучної тканини (див. табл. 4, рис. 4). Коморбідні НАСГ та ожиріння сприяли вищому ступеню активації фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ (за зростанням питомого об'єму СТ у легенях в 1,2 порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ, $p < 0,05$). Перебіг НАСГ на тлі ожиріння супроводжувався зростанням оптичної густини колагенових волокон у тканині легень порівняно з показником у ПЗО в 1,3 раза ($p < 0,05$).

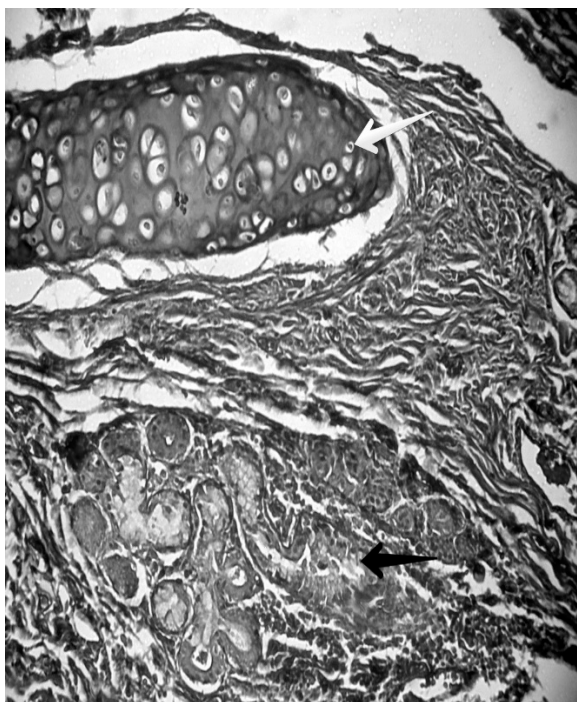


Рис. 4. Мікрофотографія легень хворого на ХОЗЛ, НАСГ та ожиріння.

Перибронхіальна ділянка, окрім блакитно пофарбованих колагенових волокон, містить хрящову тканину – показана білою стрілкою та залози – показана чорною стрілкою.

Забарвлення хроматропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

Висновки

1. Коморбідне ХОЗЛ у хворих на НАСГ та ожиріння сприяло вищому ступеню активації компонентів сполучної тканини у паренхімі печінки порівняно з показниками при НАСГ на тлі ожиріння без ХОЗЛ, зі зростанням об'єму сполучної тканини (в 1,9 раза, $p < 0,05$), питомого об'єму колагенових волокон (в 1,4 раза, $p < 0,05$), оптичної густини забарвлення колагенових волокон (в 1,2 раза, $p < 0,05$).

2. За коморбідного перебігу ХОЗЛ із НАСГ та ожирінням встановлено максимальне пошкодження респіраторних відділів легень зі зростанням показника заповнення просторів РВЛ десквамованими клітинами (у 9,4 раза порівняно з ПЗО, у 1,3 раза – порівняно з ізольованим ХОЗЛ),

що супроводжувалося зростанням питомого об'єму кровоносних судин у перибронхіальній сполучній тканині в 1,4 раза ($p < 0,05$) з максимально вираженими явищами тромбозу венозних судин як у перибронхіальній СТ (перевищують показник при ХОЗЛ в 1,2 раза), так і в респіраторних відділах легень (у 2,4 раза) ($p < 0,05$).

3. Коморбідні НАСГ та ожиріння сприяли вищому ступеню активації фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ (за зростанням питомого об'єму сполучної тканини в легенях в 1,2 раза порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ, $p < 0,05$). Перебіг НАСГ на тлі ожиріння супроводжувався зростанням оптичної густини колагенових волокон у тканині легень порівняно з показником у здорових осіб в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Перспективою подальших досліджень

У даному напрямку є вивчення інших гістологічних та гістохімічних особливостей тканин печінки та легень у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень, а також встановлення наступних ланок патогенезу неалкогольного стеатогепатиту та механізми його прогресування на тлі ожиріння та ХОЗЛ.

Список літератури:

1. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisniewsky J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* [Internet]. 2017[cited 2021 Mar 30];49(6):1601923. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/6/1700546.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.01923-2016
2. Viglino D, Martin M, Almeras N, Després JP, Coxson HO, Pépin JL, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Low Liver Density Is Linked to Cardiovascular Comorbidity in COPD: An ECLIPSE Cohort Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:3053-61. doi: 10.2147/COPD.S233834
3. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. Чернівці; 2017. 188 с.
4. Дядик ОО, Бекетова ЮІ, Мінцер ОП, Суханова ОО. Сучасні патоморфологічні особливості та перспективні напрями діагностики неалкогольного стеатогепатиту. *Art of medicine*. 2018;(3):39-44.
5. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871-88. doi: 10.2147/COPD.S49621
6. Vujic T, Nagorni O, Maric G, Popovic L, Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Hippokratia*. 2016;20(2):110-4.
7. Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Мандрик ОЄ, Коцюбійчук ЗЯ. Морфологічні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та вторинної артеріальної гіпертензії. *Morphologia*. 2018;12(3):140-5. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.140-145>
8. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Кузьмінська ОБ, Дудка ІВ, Дудка ТВ. Клінічні та патоморфологічні зміни Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 1 (71)

печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння та гіпертонічну хворобу. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018;6(2):200-6. doi: 10.21272/jcemr.2018.6(2):200-206

9. Yong SH, Leem AY, Kim YS, Park MS, Chang J, Kim SU, et al. Hepatic Fibrosis Assessed Using Fibrosis-4 Index Is Predictive of All-Cause Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:831-9. doi: 10.2147/COPD.S242863
10. Chakraborty JB, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int J Hepatol [Internet]*. 2012[cited 2021 Apr 10];2012:648915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332069/pdf/IJHEP2012-648915.pdf> doi: 10.1155/2012/648915
11. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology [Internet]*. 2015[cited 2021 Apr 10];149(2):389-97.e10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516664/pdf/nihms-685764.pdf> doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
12. Mantovani A, Lonardo A, Vinco G, Zoppini G, Lippi G, Bonora E, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and decreased lung function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2019;45(6):536-44. doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.008
13. Chakraborty JB, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int J Hepatol [Internet]*. 2012[cited 2021 Apr 10];2012:648915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332069/pdf/IJHEP2012-648915.pdf> doi: 10.1155/2012/648915
14. Baglieri J, Brenner DA, Kisseleva T. The Role of Fibrosis and Liver-Associated Fibroblasts in the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2019[cited 2021 Apr 11];20(7):1723. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6479943/pdf/ijms-20-01723.pdf> doi: 10.3390/ijms20071723
15. Lillie RD. A Nile blue staining technic for the differentiation of melanin and lipofuscins. *Stain Technol*. 1956;31(4):151-3. doi: 10.3109/10520295609113795
16. Слинченко НЗ. Быстрая и прочная окраска соединительной ткани, гиалина, фибрина и фибриноида. *Архив патологии*. 1964;26(2):84.
1. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewsky J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J [Internet]*. 2017[cited 2021 Mar 30];49(6):1601923. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/6/1700546.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.01923-2016
2. Viglino D, Martin M, Almeras N, Després JP, Coxson HO, Pépin JL, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Low Liver Density Is Linked to Cardiovascular Comorbidity in COPD: An ECLIPSE Cohort Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:3053-61. doi: 10.2147/COPD.S233834
3. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OYe, Hryniuk OYe. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnozyky, likuvannia [Non-alcoholic fatty liver disease and comorbid conditions: features of pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment]. *Chernivtsi*; 2017. 188 p. (in Ukrainian)
4. Dyadyk OO, Beketova YuI, Mintser OP, Sukhanova OO. Сучасні патоморфологічні особливості та перспективні напрямки діагностики неалкогольного стеатогепатиту [Modern pathomorphological features and prospective directions of nonalcoholic steato-hepatitis diagnostics]. *Art of medicine*. 2018;(3):39-44. (in Ukrainian)
5. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871-88. doi: 10.2147/COPD.S49621
6. Vujic T, Nagorni O, Maric G, Popovic L, Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Hippokratia*. 2016;20(2):110-4.
7. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kuzminska OB, Mandryk OYe, Kotsiubiichuk ZYa. Morfolohichni osoblyvosti komorbidnoho perebihu nealkohol'noho steatohepatytu na tli ozhyrinnia ta vtorynnoi arterial'noi hipertenzii [Morphological features of the comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis on the background of obesity and secondary arterial hypertension]. *Morphologia*. 2018;12(3):140-5. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.140-145> (in Ukrainian)
8. Khukhlina OS, Mandryk OYe, Antoniv AA, Kuzminska OB, Dudka IV, Dudka TV. Klinichni ta patomorfologichni zminy pechinky u khvorykh na nealkohol'nyi steatohepatyt na tli ozhyrinnia ta hipertonichnu khvorobu [Clinical and pathomorphological changes of the liver in patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of obesity, and hypertension]. *Journal of Clinical and Experimental Medical Researches*. 2018;6(2):200-6. doi: 10.21272/jcemr.2018.6(2):200-206 (in Ukrainian)
9. Yong SH, Leem AY, Kim YS, Park MS, Chang J, Kim SU, et al. Hepatic Fibrosis Assessed Using Fibrosis-4 Index Is Predictive of All-Cause Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:831-9. doi: 10.2147/COPD.S242863
10. Chakraborty JB, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int J Hepatol [Internet]*. 2012[cited 2021 Apr 10];2012:648915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332069/pdf/IJHEP2012-648915.pdf> doi: 10.1155/2012/648915
11. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology [Internet]*. 2015[cited 2021 Apr 10];149(2):389-97.e10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516664/pdf/nihms-685764.pdf> doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
12. Mantovani A, Lonardo A, Vinco G, Zoppini G, Lippi G, Bonora E, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and decreased lung function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2019;45(6):536-44. doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.008
13. Chakraborty JB, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. *Int J Hepatol [Internet]*. 2012[cited 2021 Apr 10];2012:648915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332069/pdf/IJHEP2012-648915.pdf> doi: 10.1155/2012/648915
14. Baglieri J, Brenner DA, Kisseleva T. The Role of Fibrosis and Liver-Associated Fibroblasts in the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2019[cited 2021 Apr 11];20(7):1723. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6479943/pdf/ijms-20-01723.pdf> doi: 10.3390/ijms20071723
15. Lillie RD. A Nile blue staining technic for the differentiation of melanin and lipofuscins. *Stain Technol*. 1956;31(4):151-3. doi: 10.3109/10520295609113795
16. Слинченко НЗ. Быстрая и прочная окраска соединительной ткани, гиалина, фибрина и фибриноида [Fast and durable staining of connective tissue, hyaline, fibrin and fibrinoid]. *Архив патологии*. 1964;26(2):84. (in Russian)

References

Відомості про авторів:

Гринюк О.С. – аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Давиденко І.С. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Хухліна О.С. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Антонів А.А. – д.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Гайдичук В.С. – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Гринюк О.Е. – аспирант кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Давыденко И.С. – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Хухлина О.С. – д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Антонив А.А. – д.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Гайдичук В.С. – к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Hryniuk O.Ye. – PhD student of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Davydenko I.S. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Khukhlina O.S. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Antoniv A.A. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Haidychuk V.S. – PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2021 р.

Рецензент – проф. Ступницька Г.Я.

© О.Є. Гринюк, І.С. Давиденко, О.С. Хухліна, А.А. Антонів, В.С. Гайдичук, 2021

