

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-02

УДК: 616.36-089.87-06:616-091

## ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ БІЛІРУБІНУ У ХВОРИХ НА МЕХАНІЧНУ ЖОВТЯНИЦЮ

Каніковський О. Є., Карий Я. В., Довгань І. П., Черешнюк І. Л., Шипіцина О. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: yaroslavkaryi@gmail.com

Статтю отримано 03 червня 2024 р.; прийнято до друку 08 липня 2024 р.

**Анотація.** За даними ВООЗ механічна жовтяниця (МЖ) зустрічається у 10-15% населення світу. Вибір способу біліарної декомпресії та термін її проведення залежить не тільки від тривалості МЖ, але й від рівня білірубину крові. Вивчення морфологічних змін печінки у хворих на МЖ з різним рівнем білірубину дозволить попередити післядекомпресійну дисфункцію печінки та формування біліарного цирозу. Мета - вивчити морфологічні зміни печінки залежно від рівня білірубину у хворих на МЖ. 30 хворих на МЖ були розподілені на три групи: I група (n=10) включала пацієнтів з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л, II групу (n=10) склали хворі з гіпербілірубінемією від 100 до 200 мкмоль/л та у III групу (n=10) увійшли пацієнти з рівнем білірубину понад 200 мкмоль/л. Мікроскопічну структуру паренхіми печінки вивчали за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX41 при збільшеннях у 100, 200 разів. Визначення морфометричних параметрів структурних змін здійснювали за допомогою програмного забезпечення (Quick Foto Micro 2.3). Дані вибірок порівнювали за t-критерієм Ст'юдента при  $p < 0,95$ . У хворих I групи морфологічні зміни печінки полягали у централобулярному холестазі, запальній інфільтрації стромі. У пацієнтів II групи структурні зміни печінки були пов'язані з розвитком холестатичного гепатиту, дистрофії і дрібновогнищцевого некрозу гепатоцитів, початкового фіброзу. У хворих III групи морфологічні зміни печінки полягали у вираженому централобулярному холестазі, дистрофії та великовогнищцевому некрозі гепатоцитів, вираженому фіброзі, розвитку цирозу печінки. У хворих на МЖ з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л морфологічні зміни печінки мали зворотній перебіг. У пацієнтів з МЖ з гіпербілірубінемією від 100 до 200 мкмоль/л структурні зміни печінки характеризувались як зворотнім, так і незворотнім перебігом. Незворотній характер морфологічних змін печінки спостерігався у хворих на МЖ з рівнем білірубину понад 200 мкмоль/л.

**Ключові слова:** механічна жовтяниця, біопсія печінки, морфологічне дослідження печінки.

### Вступ

В останні десятиріччя відзначається невпинне збільшення кількості хворих на МЖ, яка за даними ВООЗ зустрічається у 10-15% населення світу [10, 12]. При нетривалій МЖ розвивається відносна адаптація гепатоцитів до холестази. При тривалому холестазі розвивається печінкова недостатність через зрив адаптаційних механізмів [2, 5]. МЖ потребує проведення біліарної декомпресії, яка часто супроводжується прогресуванням печінкової недостатності (післядекомпресійна дисфункція печінки) [1, 8]. Вибір способу біліарної декомпресії та термін її проведення залежить не тільки від тривалості МЖ, але й від рівня білірубину крові [4, 9]. На нашу думку, вивчення морфологічних змін печінки у хворих на МЖ з різним рівнем білірубину дозволить попередити післядекомпресійну дисфункцію печінки та формування біліарного цирозу.

**Мета** - вивчити морфологічні зміни печінки залежно від рівня білірубину у хворих на МЖ.

### Матеріали та методи

Проведено морфологічне і морфометричне дослідження 30 біоптатів печінки хворих на МЖ. Забір біопсійного матеріалу проводили інтраопераційно шляхом мікрорезекції печінки або пункційної біопсії. Матеріал фіксувався у 10% розчині нейтрального формаліну (pH-7,4) протягом 48 годин, потім він проводився через спир-

ти зростаючої концентрації та заливався у парафін. З парафінових блоків готували зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали пікрофуксином за методом Ван-Гізона. Вивчення мікроскопічної структури паренхіми печінки проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX41 при збільшеннях у 100, 200 разів. Визначення морфометричних параметрів структурних змін здійснювали за допомогою програмного забезпечення (Quick Foto Micro 2.3).

30 хворих на МЖ були розподілені на три дослідні групи: I група (n = 10) включала пацієнтів з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л, II групу (n = 10) склали хворі з гіпербілірубінемією від 100 до 200 мкмоль/л та у III групу (n = 10) увійшли пацієнти з рівнем білірубину понад 200 мкмоль/л.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами описової статистики з використанням табличного процесора Microsoft Office Excel 2010. Попередньо оцінений нормальний розподіл даних вибірки дозволив використати для їх порівняння t-критерій Ст'юдента та оцінку значущості при відповідному порозі довірчої імовірності  $p=0,95$  (статистично значуща різниця вважається статистично достовірною на рівні значущості не менше 0,05 ( $p < 0,05$ )).

Методи дослідження пройшли біоетичну експертизу в Комітеті з питань етики та біоетики Вінницького на-

ціонального медичного університету (протокол №30 від 10.12.2018). Хворим було повідомлено про можливі наслідки дослідження. Було отримано дозвіл на дослідження, що відображено в інформативній згоді.

Дослідження виконане в межах НДР кафедри хірургії медичного факультету №2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова "Оцінка ефективності мініінвазивних методик та застосування різних джерел енергії в лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту" (№ держреєстрації 0120U101673).

## Результати

У хворих I групи з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л морфологічна картина характеризувалась центрилобулярним холестазом з наявністю в окремих гепатоцитах і жовчних каналцях третьої зони пілоподібних включень білірубину. В інших зонах печінкової частки включення білірубину не визначались. Цитоплазма гепатоцитів третьої зони була злегка мутнуватою, цитоплазма гепатоцитів першої та другої зон не змінена. Центральні вени та синусоїди були дещо звуженими. Також спостерігався набряк портальних трактів, помірна інфільтрація строми нейтрофілами. Портальні тракти були звичайної гістологічної будови (рис. 1).

Морфометрично відносний об'єм гепатоцитів, заповнених білірубіном, становив  $42,18 \pm 1,92\%$ , жовчних проток і каналців -  $6,36 \pm 1,05\%$ , судин -  $23,08 \pm 1,43\%$ . Відносний об'єм сполучної тканини склав  $5,32 \pm 1,12\%$ , стромально-паренхіматозний індекс -  $0,35 \pm 0,08$  (табл. 1).

У пацієнтів II групи з гіпербілірубінемією від 100 до 200 мкмоль/л центрилобулярний холестаз був більш виражений, ніж у попередній групі. Кількість гепатоцитів, у яких визначались включення білірубину, була значно більшою порівняно з попередніми показниками. Ці включення були не лише пілоподібними, а й у вигляді грудочок різної величини. Визначалась значна кількість гепатоцитів, повністю заповнених білірубіном. У жовчних каналцях третьої зони також виявлялись скупчен-



Рис. 1. Група I. Тканина печінки з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л. Фарбування за Ван-Гізоном x 200.

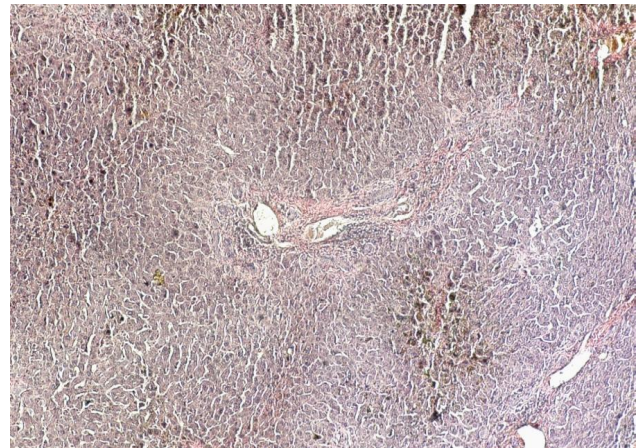


Рис. 2. Група II. Тканина печінки з гіпербілірубінемією від 100 до 200 мкмоль/л. Фарбування за Ван-Гізоном x 100.

ня білірубину. У гепатоцитах другої зони з'являлись пілоподібні включення білірубину. Гепатоцити третьої зони були з ознаками білкової дистрофії, а в інших відділах печінкової частки - звичайної будови. Центральні вени і синусоїди були звуженими. Також спостерігався дрібновогнищевий некроз гепатоцитів і запальна інфільтрація портальних трактів (холестатичний гепатит). У портальних трактах визначався набряк строми, розростання ніжноволокнистої фіброзної тканини з наявністю перифокальної лімфогістіоцитарної інфільтрації (рис. 2).

Морфометрично відносний об'єм гепатоцитів, заповнених білірубіном, становив  $56,42 \pm 2,16\%$ , сполучної тканини -  $13,50 \pm 1,25\%$ , стромально-паренхіматозний індекс -  $1,28 \pm 0,03$ . Дані показники достовірно перевищують відповідні показники у I дослідній групі з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Відносний об'єм судин склав  $21,15 \pm 1,45\%$ , жовчних проток і каналців -  $7,96 \pm 1,26\%$ , що достовірно не відрізняється від відповідного показника у I дослідній групі ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

У хворих III групи з рівнем білірубину понад 200 мкмоль/л відмічався різко виражений холестаз третьої зони. Більшість гепатоцитів була заповнена включеннями білірубину різної величини, окремі гепатоцити були повністю імбібовані жовчю та місцями підлягали некрозу з наявністю внутрішньочасточкової запальної інфільтрації. Окремі жовчні каналці цієї зони були значно розширені з наявністю стазу жовчі та жовчних тромбів. У гепатоцитах і клітинах Купфера третьої зони печінкової частки визначались чисельні пілоподібні та дрібнозернисті включення білірубину. Визначався виражений центрилобулярний холестаз з переходом на другу зону печінкової частки. У жовчних каналцях мали місце значні скупчення жовчі. Також спостерігався великовогнищевий некроз гепатоцитів. У ділянці некротизованих гепатоцитів жовчні каналці були зруйновані, білірубін у вигляді жовчних озерець знаходився у міжклітинному просторі. Більша частина гепатоцитів другої зони також містила включення білірубину різної величини. Гепатоцити третьої зони були у стані білково-ліпідної дист-





Рис. 3. Група III. Тканина печінки з рівнем білірубину понад 200 мкмоль/л. Фарбування за Ван-Гізоном x 200.

Таблиця 1. Відносні об'єми структурних компонентів печінки (M±m).

№	Структурні компоненти	Рівень білірубину до 100 мкмоль/л	Рівень білірубину 100-200 мкмоль/л	Рівень білірубину понад 200 мкмоль/л
1.	Гепатоцити, заповнені білірубіном, %	42,18±1,92	56,42±2,16*	68,28±2,21*
2.	Жовчні протоки і каналці, %	6,36±1,05	7,96±1,26	10,38±1,43*
3.	Сполучна тканина, %	5,32±1,12	13,50±1,25*	22,12±1,42*
4.	Судини, %	23,08±1,43	21,15±1,45	16,54±1,26*
5.	Стромально-паренхіматозний індекс	0,35±0,08	1,28±0,03*	2,28±0,01*

Примітка: \* - достовірно відносно даних I дослідної групи (рівень білірубину до 100 мкмоль/л)

рофії. Зміни в основному локалізувались у перичентральній зоні та супроводжувалися формуванням гепатоцелюлярного фіброзу.

У деяких випадках розвивався стеатогепатит. Запальні інфільтрати виникали у відповідь на значну жирову дистрофію і некрози гепатоцитів. Вони мали змішаний характер та складались з лімфоцитів, макрофагів, еозинофілів, нейтрофілів. У більшості випадків при тривалому перебігу стеатогепатиту розвивались вогнища перичелюлярного фіброзу. У портальних трактах визначався набряк строми, значне розростання фіброзної тканини з наявністю перифокальної лімфогістіоцитарної інфільтрації та формуванням цирозу печінки (рис. 3).

Морфометрично відносний об'єм гепатоцитів, заповнених білірубіном, становив 68,28±2,21%, жовчних проток і каналців - 10,38±1,43%, судин - 16,54±1,26%, сполучної тканини - 22,12±1,42%, стромально-паренхіматозний індекс - 2,28±0,01. Дані показники достовірно перевищують відповідні показники у I дослідній групі з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л (p < 0,05) (табл. 1).

## Обговорення

Вивчення морфологічних змін печінки при МЖ в основному проводиться за різної тривалості холестазу. На ранніх термінах МЖ спостерігається білірубіностаз у гепатоцитах і жовчних протоках, дистрофія гепатоцитів, холестатичний гепатит. При пізніх термінах МЖ виявляється проліферація епітелію жовчних проток, фіброз портальної строми з подальшим формуванням біліарного цирозу печінки [3, 6, 7, 11]. Однак в даних роботах не враховано структурні зміни печінки при МЖ з різним рівнем білірубину крові.

За результатами проведеного дослідження у хворих I групи з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л морфологічні зміни печінки полягали у:

- центрилобулярному холестази;
- помірній запальній інфільтрації строми нейтрофілами.

У пацієнтів II групи з гіпербілірубінемією від 100 до 200 мкмоль/л структурні зміни печінки були пов'язані з розвитком і прогресуванням:

- центрилобулярного холестазу;
- холестатичного гепатиту;
- дистрофії гепатоцитів;
- дрібновогнищцевого некрозу печінкової паренхіми;
- початкового фіброзу.

У хворих III групи з рівнем білірубину понад 200 мкмоль/л морфологічні зміни печінки полягали у:

- вираженому центрилобулярному холестази з утворенням жовчних тромбів;
- вираженій дистрофії гепатоцитів;
- великовогнищцевому некрозі печінкової паренхіми;
- розвитку вираженого фіброзу і формування цирозу печінки.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на МЖ з рівнем білірубину до 100 мкмоль/л морфологічні зміни печінки мали зворотній перебіг і полягали у центрилобулярному холестази, запальній інфільтрації строми.

2. У пацієнтів з МЖ з гіпербілірубінемією від 100 до 200 мкмоль/л структурні зміни печінки носили як зворотній, так і незворотній перебіг у зв'язку з розвитком та прогресуванням холестатичного гепатиту, дистрофії гепатоцитів, дрібновогнищцевого некрозу печінки, початкового фіброзу.

3. Незворотній характер морфологічних змін печінки спостерігався у хворих на МЖ з рівнем білірубину понад 200 мкмоль/л, що проявлялось у великовогнищцевому некрозі гепатоцитів, вираженому фіброзі та формуванні цирозу печінки.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на розробку і впровадження у клінічну практику різних способів декомпресії жовчних проток у хворих на МЖ з урахуванням різного рівня білірубину, що дасть можливість попередити післядекомпресійну дисфункцію печінки та формування біліарного цирозу.

### Список посилань - References

- [1] Celotti, A., Solaini, L., Montori, G., & Coccolini, F. (2017). Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol*, 43(9), 1628-1635.
- [2] Dziubanovskiy, O. I. (2016). Вплив декомпресії жовчовивідних шляхів на динаміку процесів ліпопероксидації, антиоксидантного захисту і цитолізу після експериментального тридобового холестаза [Decompression influence of biliary tracts on the dynamics of lipoperoxidation processes, antioxidant protection and cytolysis after the experimental three day cholestasis]. *Вісник наукових досліджень - Bulletin of Scient Research*, 4(85), 128-130.
- [3] Dziubanovskiy, O. I. (2020). *Обґрунтування темпу декомпресії жовчних шляхів при обтураційній жовтяниці зумовленій холецистохоледохолітіазом (клініко-експериментальне дослідження)*. (Дис. канд. мед. наук) [Substantiation of the rate of biliary tract decompression in obstructive jaundice caused by cholecystocholedocholithiasis (clinical and experimental study)]. (A dissertation of a candidate of medical sciences). Івано-Франківськ - Ivano-Frankivsk.
- [4] Kanikovskiy, O. Y., Karyi, Y. V., Babiichuk, Y. V., & Shaprynskiy, Y. V. (2019). Comparative assessment of bile duct decompression methods in patients with obstructive jaundice of non-tumor genesis. *Wiad. Lek.*, 72(7), 1247-1252. PMID: 31398150
- [5] Liu, C., Lu, J-W., Du, Z-Q., Liu, X-M., Lv, Y., & Zhang, X-F. (2015). Association of Preoperative Biliary Drainage with Postoperative Morbidity after Pancreaticoduodenectomy. *Gastroenterol. Res. Pract.*, (2015), 796893. doi: 10.1155/2015/796893
- [6] Mavdzhudov, M. M. (2009). *Диагностика и хирургическое лечение доброкачественных стенозов большого сосочка двенадцатиперстной кишки*. (Дис. канд. мед. наук). [Diagnostics and surgical treatment of major duodenal papilla benign stenosis]. (A dissertation of a candidate of medical sciences)]. Душанбе - Dushanbe.
- [7] Mostyuk, E. M. (2013). *Прогноз и профилактика послеоперационной печеночной недостаточности при механической желтухе*. (Дис. канд. мед. наук) [Prognosis and prophylactic of postoperative liver failure in obstructive jaundice. (A dissertation of a candidate of medical sciences)]. Харків - Kharkiv.
- [8] Nychytaylo, M. Y., & Dziubanovskiy, O. I. (2017). Порівняльна оцінка динаміки холестатичних показників і темпу декомпресії жовчних шляхів після одноетапних лапароскопічних та відкритих операційних втручань у хворих на холедохолітіаз, ускладнений обтураційною жовтяницею (повідомлення 2) [Comparison of dynamics of cytolytic and cholestatic indicators and the tempo of the biliary decompression after one-step laparoscopic and open operation interventions of patients with choledocholithiasis complicated with obstructive jaundice (message 2)]. *Шпитальна хірургія - Hospital Surg.*, 1(77), 8-16.
- [9] Nychytaylo, M. Y., & Dziubanovskiy, O. I. (2019). Обґрунтування термінів виконання лапароскопічної холецистектомії на основі темпу декомпресії жовчних шляхів при обтураційній жовтяниці, зумовленій холецистохоледохолітіазом [Rationale for the timing of laparoscopic cholecystectomy on the basis of the rate of biliary tract decompression in obstructive jaundice caused by cholecystocholedocholithiasis]. *Шпитальна хірургія - Hospital Surg.*, (4), 73-77.
- [10] Ogorodnik, P. V., Deynichenko, A. G., Khrystyuk, D. I., & Boyko, O. G. (2012). Ендоскопічні транспапілярні методи лікування холедохолітіазу, спричиненого множинними конкрементами [Endoscopic transpapillary methods of choledocholithiasis treatment, caused by presence of multiple calculi]. *Клінічна хірургія - Clinical surgery*, (1), 10-13.
- [11] Ratchuk, V. M. (2009). *Діагностика та хірургічне лікування підпечінкового холестаза непухлинного генезу на етапах розвитку його ускладнень (клініко-експериментальне дослідження)*. (Дис. док. мед. наук) [Diagnostics and surgical treatment of subhepatic cholestasis of benign genesis at complication development stages (clinical-experimental research)]. (A dissertation of a doctor of medical sciences)]. Дніпропетровськ - Dnipropetrovsk.
- [12] Sha, J., Dong, Y., & Niu, H. (2019). A prospective study of risk factors for in-hospital mortality in patients with malignant obstructive jaundice undergoing percutaneous biliary drainage. *Medicine (Baltimore)*, 98(15), 15131. doi: 10.1097/MD.00000000000015131

### CHARACTERIZATION OF MORPHOLOGICAL DISORDERS OF THE LIVER DEPENDING ON THE BILIRUBIN COUNT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Kanikovskiy O. Y., Karyi Y. V., Dovgan I. P., Chereshniuk I. L., Shypitsyna O. V.

**Annotation.** According to WHO, obstructive jaundice (OJ) is observed in 10-15% of the world's population. The choice of bile duct decompression technique and timing depends not only on the duration of OJ and also on the bilirubin count in the blood. The study of morphological disorders of the liver in cases of various bilirubin count in patients with OJ, will prevent post-decompression liver dysfunction and the development of biliary cirrhosis. The aim - to study morphological disorders of the liver depending on the bilirubin count in patients with obstructive jaundice. 30 OJ patients were subdivided into three groups. Group I (n = 10) included patients with a bilirubin count less than 100 μmol/l, Group II (n = 10) consisted of patients with hyperbilirubinemia from 100 to 200 μmol/l, and Group III (n = 10) included patients with a bilirubin count over 200 μmol/l. The microscopic structure of the liver parenchyma was studied using an OLIMPUS BX41 light microscope at magnifications of 100, 200 times. Morphometric parameters of structural changes were determined using software (Quick Foto Micro 2.3). Sample data were compared using Student's t-test at p<0.95. In the Group I patients, morphological disorders in the liver consisted in: centrilobular cholestasis, inflammatory infiltration of the stroma. In patients of the Group II, structural disorders in the liver were associated with the development of: cholestatic hepatitis, dystrophy and small focal necrosis of hepatocytes, initial fibrosis. In the Group III patients, morphological disorders in the liver consisted in: severe centrilobular cholestasis, dystrophy and large focal necrosis of hepatocytes, severe fibrosis, development of liver cirrhosis. Morphological disorders of the liver in OJ patients with a bilirubin count less than 100 μmol/l were reversed. In OJ patients with hyperbilirubinemia from 100 to 200 μmol/l, structural disorders in the liver had both a reversible and an irreversible course. Morphological hepatic disorders in OJ patients with a bilirubin count over 200 μmol/l was observed the irreversible course.

**Keywords:** obstructive jaundice, liver biopsy, morphological study of the liver.