

СУЧАСНА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АЛКОГОЛЬНОГО, НЕАЛКОГОЛЬНОГО І ТОКСИЧНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ**В.О. Туманський¹, Л.М. Туманська¹, С.В. Фень¹, А.В. Куртєв²**¹Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна²Запорізьке обласне бюро судово-медичної експертизи, м. Запоріжжя, Україна**Ключові слова:**

стеатогепатит,
алкогольний
стеатогепатит,
неалкогольний
стеатогепатит,
імуностохімія.

Буковинський медичний
вісник. Т.23, № 2 (90).
С. 124-129.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIII.2.90.2019.51

E-mail: v.tumanskiy@
gmail.com

Мета роботи — охарактеризувати патоморфологічні особливості алкогольного, неалкогольного і токсичного стеатогепатиту (СГ) для використання в судово-гістологічній діагностиці.

Матеріал і методи. Гістологічними (Г), гістохімічними (ГХ) і імуногістохімічними (ИГХ) методами вивчені зміни у 239 біоптатах печінки і в печінці 450 померлих хворих на алкогольний, неалкогольний, токсичний СГ і стеатоз печінки.

Результати. Хронічний алкогольний, неалкогольний і токсичний СГ характеризується зональним стеатозом гепатоцитів; наявністю стеатонекрозу і апоптозу гепатоцитів, балонних гепатоцитів і гепатоцитів з тільцями Малорі-Денка, вогнищ часточкових некрозів і синусоїдального стеатопеліозу, портально-часточкових інфільтратів із лейкоцитів, лімфоцитів і макрофагів; помірною перисинусоїдальною інфільтрацією CD68+ макрофагами, плазмоцитами, CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитами та перисинусоїдально-перичелюлярним або портально-З1–3 перисинусоїдальним фіброзом печінки. Він відрізняється від простого стеатозу і гострого токсико-медикаментозного стеатозу печінки запальними змінами та фіброзом печінки.

Висновок. Незважаючи на певні мікроскопічні відмінності алкогольного, неалкогольного і токсичного СГ, для їх диференційної діагностики експерту-гістологу необхідні клініко-лабораторні дані пацієнтів та результати судово-хімічних досліджень померлих хворих.

Ключевые слова:

стеатогепатит,
алкогольный
стеатогепатит,
неалкогольный
стеатогепатит,
иммуногистохимия.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.23, № 2
(90). С. 124-129.

СОВРЕМЕННАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛКОГОЛЬНОГО, НЕАЛКОГОЛЬНОГО И ТОКСИЧЕСКОГО СТЕАТОГЕПАТИТА**В.А. Туманский, Л.М. Туманская, С.В. Фень, А.В. Куртєв**

Цель работы — охарактеризовать патоморфологические особенности алкогольного, неалкогольного и токсического стеатогепатита (СГ) для применения в судебно-гистологической диагностике.

Материал и методы. Гистологическими (Г), гистохимическими (ГХ) и иммуногистохимическими (ИГХ) методами изучены изменения в 239 биоптатах печени и в печени 450 умерших больных алкогольным, неалкогольным, токсическим СГ и стеатозом печени.

Результаты. Хронический алкогольный, неалкогольный и токсический СГ характеризуется зональным стеатозом гепатоцитов; наличием стеатонекроза и апоптоза гепатоцитов, балонных гепатоцитов, гепатоцитов с тельцами Маллори-Денка, очагов дольковых некрозов и синусоидального стеатопелиоза, портально-дольковых инфильтратов из лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов; умеренной перисинусоидальной инфильтрацией CD68+ макрофагами, плазмоцитами, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами; а также перисинусоидально-перичеллюлярным или портально-З1–3 перисинусоидальным фиброзом печени. Он отличается от простого стеатоза и острого токсико-медикаментозного стеатоза

печени воспалительными изменениями и фиброзом печени.

Вывод. Несмотря на определенные микроскопические отличия алкогольного, неалкогольного и токсического СГ для их дифференциальной диагностики эксперту-гистологу необходимы клинико-лабораторные данные пациентов и результаты судебно-химических исследований умерших больных.

Keywords:

steatohepatitis, alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, immunohistochemistry.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 2 (90). P. 124-129.

MODERN MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ALCOHOLIC,

NON-ALCOHOLIC AND TOXIC STEATOHEPATITIS

V.A. Tumanskiy, L.M. Tumanskaya, S.V. Fen', A.V. Kurtev

Objective: to characterize the pathological features of alcoholic, non-alcoholic and toxic steatohepatitis (SH) for use in forensic-histological diagnostics.

Material and methods. By histological (G), histochemical (HC) and immunohistochemical (IHC) methods we studied changes in 239 liver biopsy samples of 450 deceased patients with alcoholic, non-alcoholic, toxic SH and hepatic steatosis.

Results. Chronic alcoholic, non-alcoholic and toxic SG is characterized by zonal steatosis of hepatocytes; the presence of steatonecrosis and apoptosis of hepatocytes, ballooning hepatocytes, hepatocytes with Mallory-Denk bodies, lesions of lobular necrosis and sinusoidal steatopeliosis, portal-lobular infiltrates of leukocytes, lymphocytes and macrophages; moderate perisinusoidal infiltration of CD68 + by macrophages, plasma cells, CD4 + and CD8 + T-lymphocytes; as well as perisinusoidal-pericellular or portal-Z1-3perisinusoidal fibrosis of the liver. It differs from simple steatosis and acute toxic-drug hepatic steatosis by the presence of inflammatory changes and liver fibrosis.

Conclusions. Despite certain microscopic differences between alcoholic, non-alcoholic and toxic SG for their differential diagnosis, the expert-histologist requires clinical and laboratory data of patients and the results of forensic chemical studies of the deceased patients.

Вступ. Алкогольний стеатогепатит (АСГ), який характеризується стеатозом гепатоцитів із запальними змінами в печінці різного ступеня тяжкості, діагностують у 10-35% пацієнтів, госпіталізованих із приводу алкоголізму, він є причиною смерті 5,9 % населення світу і 48 % хворих на цироз печінки (ЦП) [1]. У неалкогольній жировій хворобі печінки, яка асоціюється з ожирінням, резистентністю до інсуліну, діабетом II типу і гіперліпідемією, виділяється простий стеатоз печінки (без ознак запалення печінки) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) - прогресуючий стеатоз печінки із запальними змінами [2]. За даними ВООЗ, у 2015 році НАСГ охоплює приблизно 25 % дорослого населення світу [3], він несе високий ризик смерті від ЦП і гепатоцелюлярної карциноми [2], у той час як простий стеатоз печінки асоційований із ризиком смерті від серцево-судинних захворювань та від позапечінкових злоякісних новоутворень [4]. Незважаючи на розробку, в останні роки міжнародними експертами-патоморфологами N. Chalassi et al. [5] уніфікованих класифікацій та градацій АСГ і НАСГ, вони поки ще не знайшли застосування в

судово-гістологічній діагностиці.

Мета роботи — охарактеризувати патоморфологічні особливості алкогольного, неалкогольного і токсичного стеатогепатиту для використання в судово-гістологічній діагностиці.

Матеріал і методи. Проаналізовані дані судово-гістологічних досліджень 359 померлих вдома, віком від 25 до 75 років, у яких виявлено стеатоз печінки або СГ, що склали I групу спостережень. Гістологічними (Г), гістохімічними (ГХ) і імуногістохімічними (ІГХ) методами досліджені зміни в печінці 107 хворих на АСГ 25 - 63 років (у 66 померлих осіб та в біоптатах печінки 40 пацієнтів), що склали II групу спостережень, а також 198 хворих на НАСГ 25 - 74 років, які не зловживали алкоголем, мали надлишкову масу тіла, гіперглікемію та підвищений рівень ліпідів у крові (у 25 померлих осіб і в біоптатах печінки 173 пацієнтів), що склали III групу спостережень. У IV групі Г, ГХ і ІГХ методами досліджені трепанобіоптати печінки 26 осіб 33-66 років, хворих на токсико-медикаментозний стеатогепатит.

Для Г, ГХ і ІГХ досліджень матеріал печінки фік-

Актуальні питання судово-медичної експертизи

сували в 10% забуференому формаліні і заливали в парафін. Ліпіди в гепатоцитах виявляли в заморожених зрізах, забарвлених Суданом III методом Герксгеймера; ступінь стеатозу печінки визначали в парафінових зрізах, забарвлених гематоксиліном і еозином. При забарвленні за Ван-Гізон і Масон-триколом, згідно з модифікованою градацією Е.М. Brunt et al. [6] визначали перисинусоїдально-перичелюлярний або портально-З1-3перисинусоїдальний фіброз печінки, а також ступінь його тяжкості: легкий - F1, помірний - F2, тяжкий F3 фіброз і F4 цироз печінки.

ІГХ дослідження виконували в парафінових зрізах печінки непрямим імунопероксидазним методом із застосуванням системи детекції Ultra Vision Quanto HRP + DAB System («Thermo Scientific», США) та антитіл для ідентифікації фіброгенних клітин печінки [Мо a-Hu Alpha Smooth Muscle Actin (α -SMA), Clone 1A4 («ДАКО», Данія)]; лімфоцитів і макрофагів [Мо a-Hu CD4, Clone MT310 («ДАКО», Данія), Мо a-Hu CD8, Clone C8 / 144B («ДАКО», Данія), Мо a-Hu Plasma Cell Ab-1, Clone LIV3G11 («NeoMarkers», США), Мо a-Hu CD68, Clone PG-M1 («ДАКО», Данія)] та для визначення складу волокнистого позаклітинного матриксу (ПКМ) - Rb a-Hu Collagen type I, clone RAN C11-0,1 («Имтек», Росія), Rb a-Hu Collagen type III, clone RAN C33 («Имтек», Росія), Мо a-Hu Collagen type IV Ab-3, clone CIV 22 + PHM 12 («Thermo Scientific», США). У відповідно забарвлених препаратах печінки в стандартизованому полі зору мікроскопа (СПЗМ) при збільшенні x200 фотоцифровою морфометрією (ФЦММ) у програмі Image J [7] визначали площі депонування Масон-триколом-позитивного ПКМ, α -SMA+ фіброгенних клітин та колагену I, III і IV типу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., США, ліцензія № AXXR712D833214FAN5), обчислювали медіану, нижній і верхній квартилі, дані представляли за допомогою медіани і міжквартильного розмаху Me (Q1; Q3). Площу експресії перисинусоїдальних і портальних α SMA+ міофібробластів (МФБ) при F1–F3 фіброзі і F4 цирозі печінки у хворих на НАСГ порівнювали з використанням непараметричного критерію Краскела–Уолліса (H). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті досліджень визначено, що хронічний СГ при НАСГ і АСГ характеризується сукупністю патоморфологічних ознак, таких як зональний стеатоз гепатоцитів різного ступеня тяжкості; наявності стеатонекрозу і апоптозу гепатоцитів, балонних гепатоцитів і гепатоцитів з тільцями Малорі–Денка та лейкоцитарним сателітозом; наявності дрібних вогнищевих часточкових некрозів з перифокальною лейкоцитарно-лімфоцитарною інфільтрацією та поодинокими вогнищ синусоїдального стеатопеліозу; наявності помірної синусоїдальної інфільтрації CD68+

макрофагами, плазмочитами, CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитами, а також вогнищевої портально-часткової інфільтрації нечисленними лейкоцитами, еозинофілами, лімфоцитами і макрофагами. У хворих на НАСГ і АСГ визначаються множинні гіперехогенні вогнища в збільшеній печінці при УЗД та лабораторні дані про дисфункцію печінки: підвищення в крові 2-4 рази значень тимол-вероналової проби, значень АЛТ і АСТ, зниження коефіцієнта де Рітіса менше 0,5.

У хворих на АСГ у перипортальних Z1 і в проміжних Z2 зонах часточок печінки переважає мікровезикулярний стеатоз гепатоцитів, у хворих на НАСГ- великовезикулярний стеатоз гепатоцитів; при обох хворобах визначається мікро-макровезикулярний стеатоз. При стеатонекрозі гепатоцитів визначається пікноз ядра або каріолізис, лізис цитоплазми, відокремлення некротично зміненої клітини від інших гепатоцитів. Характерними також є дрібні вогнища ареактивного синусоїдального ліпеліозу: синусоїдальні скупчення ліпідних крапель, які вивільнилися після стеатонекрозу гепатоцитів. Апоптотично змінені гепатоцити зменшені в розмірах, мають округло-овальну форму, еозинофілну цитоплазму і пікнотичне ядро. Великі балонні гепатоцити овальної, шароподібної форми мають спустошену, прозору цитоплазму з розпливчастими дрібними залишками цитоплазматичного матриксу, а також невелике, гіперхромне ядро з маленьким ядерцем. Тільця Малорі–Денка представляють собою скупчення аморфно-гомогенних білкових мас у цитоплазмі балонних гепатоцитів і гепатоцитів зі стеатозом, які забарвлюються в рожево-фіолетовий колір еозином, або у фіолетово-синій колір методом Масон-триколом. В їх складі визначаються агрегати цитокератинів, білки теплового шоку, убіквитини і р62-протеїни [2]. Навколо гепатоцитів з тільцями Малорі–Денка концентруються нечисленні нейтрофіли, еозинофіли і лімфоцити.

Невід'ємним компонентом хронічного СГ при АСГ і НАСГ є перисинусоїдально-перичелюлярний або портально-З1-3перисинусоїдальний фіброз печінки, джерелами розвитку яких є нові покоління активованих α SMA-позитивних перисинусоїдальних зірчастих клітин (ПЗК) і портальних фібробластів, що отримали назву перисинусоїдальних і портальних міофібробластів (МФБ) з коекспресією ними α SMA, фасцину, віментину і відсутністю експресії десміну [9]. МФБ, як джерела фіброзу печінки, також визначали D.E.Kleiner, H.R.Makhlouf [2], R. G.Wells [9] та інші. Саме вони продукують надлишок колагену I, III, IV типів та інших молекул ПКМ. У деяких хворих на АСГ виявляється значний циркулярний фіброз навколо централобулярної вени або ізольований перибілярний фіброз навколо дрібної жовчної протоки між часточками печінки за портальним трактом.

Згідно зі сучасними уявленнями, викладених Ch. Trautwein et al. [10], трансформацію ПЗК і портальних фібробластів у МФБ при НАСГ і АСГ викликають

молекули клітинного пошкодження (вільні пероксидні радикали, продукти пероксидного окиснення ліпідів і фрагменти ДНК), які вивільняються в ПКМ; про-запальні цитокіни лімфоцитів і макрофагів, а також патогенні молекули, що надходять з кишечника при зміні мікробіома хворих. Допускається участь у розвитку фіброзу печінки також циркулюючих кістково-мозкових фіброцитів [11].

Оптимальним методом виявлення перичелюлярного фіброзу печінки є забарвлення зрізів печінки за Масон-триколом. При прогресуванні фіброзу в печінці достовірно зростає площа α SMA+ МФБ, Масон+ ПКМ та колагену I, III і IV типу. Згідно з опублікованими нами даними [8], при прогресуванні перисинусоїдально-перичелюлярного фіброзу достовірно ($p < 0,05$) зростає медіана площі α SMA+ перисинусоїдальних МФБ [з 8,39 (7,96; 9,40) % СПГЗП при F1 фіброзі до 19,79 (18,20; 21,07) % СПГЗП при ЦП], а також достовірно зростає медіана площі Масон+ перисинусоїдально-перичелюлярного ПКМ [з 12,05 (11,01; 13,97) % СПГЗП при F1 фіброзі до 29,18 (26,93; 30,65) % СПГЗП при ЦП]. При прогресуванні портально-З1-3 перисинусоїдального фіброзу достовірно ($p < 0,05$) зростає медіана площі α SMA+ портальних МФБ і α SMA+ З1-3 перисинусоїдальних МФБ [з 10,95 (10,09; 11,81) % СПГЗП при F1 фіброзі до 20,24 (18,64; 22,48) % СПГЗП при ЦП], а також достовірно зростає медіана площі Масон+ ПКМ портально-З1-3 перисинусоїдальної локалізації [з 20,27 (18,49; 21,44) % СПГЗП при F1 фіброзі до 29,38 (27,12; 30,89) % СПГЗП при ЦП]. Статистична значущість визначена за критерієм Краскела-Уолліса.

Фіналом тяжкого F3 фіброзу є мікронодулярний перисинусоїдально-перичелюлярний або портально-З1-3 перисинусоїдальний цироз печінки, діагностований нами у 10,48% хворих на НАСГ і АСГ. При цирозі печінки у хворих на НАСГ і АСГ відзначалися ознаки печінкової недостатності: підвищення понад 50,6 мкмоль/л рівня білірубину в крові, зростання вище 1 коефіцієнта де Рітіса, а також варикозне розширення вен стравоходу і спленомегалія різного ступеня виразності.

При судово-гістологічному дослідженні 359 померлих вдома, що мали при розтині стеатотичні зміни печінки, АСГ виявлено в 105 (29,25 %) випадках, алкогольний мікронодулярний ЦП діагностовано у 62 (17,27 %) померлих, панлобулярний макровезикулярний гострий стеатоз печінки виявлений у 105 (29,25 %) випадках, помірний S2 – тяжкий S3 стеатоз печінки (наявність 34 – 66 % і більше 66% гепатоцитів із макро-мікровезикулярним стеатозом, відповідно) визначений у 87 (34,23 %) померлих. Гострий стеатоз печінки токсичного, аліментарного, медикаментозного або змішаного генезу в судово-медичній практиці характеризується панлобулярним велико-середньовезикулярним стеатозом гепатоцитів, апоптозом та стеатонекрозом гепатоцитів при відсутності балонних

гепатоцитів, гепатоцитів з тільцями Малорі-Денка, перичелюлярного фіброзу та запальноклітинної інфільтрації в часточках і портальних трактах.

Простий стеатоз печінки діагностується за наявності в будь-яких зонах печінки менш ніж 5 % гепатоцитів із великосередньовезикулярним стеатозом, при відсутності балонних гепатоцитів, гепатоцитів з тільцями Малорі-Денка, перичелюлярного фіброзу та запальноклітинної інфільтрації в часточках і портальних трактах. У пацієнтів може визначатися портальний фіброз, зумовлений хронічним холангітом або холангіопатією.

НАСГ відрізняється від АСГ несуттєвими відмінностями: переважанням великосередньовезикулярного стеатозу гепатоцитів, меншим числом гепатоцитів з тільцями Малорі-Денка, меншою виразністю та розповсюдженістю запальної клітинної інфільтрації часточок печінки, а також відсутністю ізольованого перивенулярного та перибіліарного фіброзу. Диференційну діагностику між АСГ і НАСГ можливо провести лише при наявності даних анамнезу про неживання/зловживання алкоголем, лабораторних даних про наявність/відсутність метаболічного синдрому та результатів судово-хімічних досліджень. До висновків про відсутність переконливих диференційних патогістологічних відмінностей між НАСГ і АСГ в останні роки прийшли також і інші патоморфологи, що спеціалізуються в гепатології [2]. У Японії диференційний діагноз між НАСГ і АСГ у біоптатах печінки проводиться тільки з урахуванням інформації про зловживання пацієнтом алкоголем [12]. З огляду на те, що в пацієнтів можуть бути одночасно декілька факторів ризику СГ (алкоголь, метаболічний синдром, гепатотоксичні медикаменти) пропонується визнання змішаного СГ [13].

Гострий СГ токсичного, аліментарно-медикаментозного і змішаного генезу в біоптатах печінки та при судово-медичних розтинах морфологічно характеризується поширеним мікро-макровезикулярним стеатозом гепатоцитів, наявністю стеатонекрозу і апоптозу гепатоцитів, різної кількості балонних гепатоцитів і гепатоцитів з тільцями Малорі-Денка та з лейкоцитарним сателітозом, дрібних вогнищевих некрозів із перифокальною лейкоцитарно-лімфоцитарною інфільтрацією, а також наявністю помірної імуноцитарної інфільтрації печінкових часточок і портальних трактів. У хворих визначаються лабораторні ознаки печінкової дисфункції або жовтяниці з підвищенням рівня білірубину в крові.

Висновки

1. Гістологічні, гістохімічні і імуногістохімічні параметри хронічного алкогольного, неалкогольного і токсичного стеатогепатиту відрізняються від параметрів гострого токсико-медикаментозного стеатозу та простого стеатозу печінки.

2. Для диференційної діагностики алкогольного стеатогепатиту, неалкогольного стеатогепатиту або

Актуальні питання судово-медичної експертизи

токсичного стеатогепатиту експерту-гістологу необхідні клініко-лабораторні дані пацієнтів та результати судово-хімічних досліджень померлих хворих.

Перспективою подальших досліджень є визначення гістологічних і імуногістохімічних особливостей токсичного стеатогепатиту різного генезу.

Список літератури

1. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol.* 2013; 59:160-8.
2. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of NAFLD and NASH in Adults and Children. *Clin. Liver Dis.* 2016; 20(2): 293-312.
3. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future / *Liver Int.* 2018; 38 (suppl.1): 47-51.
4. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1342-59.
5. Chalassi N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM. The diagnosis and management of non-alcoholic liver disease: practice guidelines by the American association for the study of liver diseases, American college of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *Gastroenterol.* 2012; 7(6): 811-26.
6. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011; 53(3): 810-20.
7. Sayed IS, Nasrudin NS. Effect of Cut-Off Frequency of Butterworth Filter on Detectability and Contrast of Hot and Cold Regions in Tc-99m SPECT. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology.* 2016; 5(01):100-9.
8. Туманский ВА, Фень СВ. Патоморфология фиброза печени в трепанобиоптатах больных стеатогепатитом: основные типы, источники развития, особенности прогрессирования. *Патология.* 2017; 14(3): 244-56.
9. Wells RG. The portal fibroblast: not just a poor man's stellate cell. *Gastroenterology.* 2014; 174(1): 41-7.
10. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *Journal of hepatology.* 2015; 62(suppl.1): 15-24.
11. Lemoine S, Cadoret A, El Mourabit H, Thabut D, Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular Basis of Disease.* 2013;1832 (7): 948-54.
12. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(42): 15539-48.
13. Степанов ЮМ. Стеатоз печени и стеатогепатит – неизбежность смешанного генеза. *Гастроэнтерология.* 2014; 4:136-42.

Відомості про авторів:

Туманський В. О. — д-р мед. наук, професор, професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, заступник директора науки і техніки України. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна.
Туманська Л. М. — канд.мед.наук, доцент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна.

Фень С. В. — асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна.

Куртєв А. В. — начальник Запорізького обласного бюро судово-медичної експертизи, м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах:

Туманский В. А. — д-р мед. наук, профессор, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, заслуженный деятель науки и техники Украины. Запорожский государственный медицинский университет,

References

1. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol.* 2013;59(1):160-8. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.007.
2. 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.
3. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int.* 2018;38(1):47-51. doi: 10.1111/liv.13643.
4. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(12):1342-59.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic liver disease: Practice guidelines by the American Association for the study of liver diseases. *American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol.* 2012;107(6):811-26. doi: 10.1038/ajg.2012.128.
6. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. 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.
7. Sayed IS, Nasrudin NS. Effect of Cut-Off Frequency of Butterworth Filter on Detectability and Contrast of Hot and Cold Regions in Tc-99m SPECT. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology.* 2016;5(1):100-9.
8. Туманский ВА, Фень СВ. Патоморфология фиброза печени в трепанобиоптатах больных стеатогепатитом: основные типы, источники развития, особенности прогрессирования. *Patolohiia.* 2017;14(3):244-56. (in Russian).
9. Wells RG. The portal fibroblast: not just a poor man's stellate cell. *Gastroenterology.* 2014;174(1):41-7. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.001.
10. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol.* 2015;62(suppl 1):S15-24. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.039.
11. Lemoine S, Cadoret A, El Mourabit H, Thabut D, Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(7):948-54. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.02.019.
12. 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.
13. Stepanov YuM. Steatosis of the liver and steatohepatitis is the inevitability of mixed genesis. *Gastroenterologiya.* 2014;4:136-42. (in Russian).

Topical issues of Forensic Medical Examination

г. Запорожье, Украина.

Туманская Л. М. — канд.мед.наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина.

Фень С. В. — ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина.

Куртев А. В. — начальник Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Запорожье, Украина.

Information about the authors:

Tumanskiy V. A. — MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Honorary Scientist and Engineering Worker of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine.

Tumanskaya L. M. — PhD, Associate Professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Fen' S. V. — Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporozhye State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Kurtev A. V. — Head of the Zaporizhzhia Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Zaporizhzhia, Ukraine.

Надійшла до редакції 15.03.2019

Рецензент — проф. Савка І.Г.

© В.О. Туманський, Л.М. Туманська, С.В. Фень, А.В. Куртев, 2019
