

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.113  
УДК 616-071+616.36+616.366**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРВИННОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО  
СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЖОВЧНОГО МІХУРА  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

О.Ю. Фофанова, В.В. Феденько, З.Я. Гурик, Е.О. Кіндратів, І.Г. Лаб'як

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії,  
м. Івано-Франківськ, Україна*

ORCID: 0000-0001-8276-0350, Scopus ID: 58144658100, email: ofofanova@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0009-0007-0736-1107, email: viktoriafedenko5@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1226-9202, email: zghuryk@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-3894-8484, Scopus ID: 57225206973, email: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-1899-4627, email: ilabiak@ifnmu.edu.ua

**Резюме.** Проблема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) набуває все більшого значення, з кожним роком кількість хворих на це захворювання у світі зростає. Встановлено, що однією з причин розвитку НАСГ є порушення обміну речовин в організмі людини, що виникає при метаболічному синдромі. Крім того, зростає кількість таких ускладнень як хронічний холецистит (калькульозний і некалькульозний), який особливо часто зустрічається у пацієнтів із метаболічним синдромом. Первинний НАСГ є хронічним запальним захворюванням печінки, яке розвивається на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та характеризується прогресуючим ураженням гепатоцитів. Морфологічні зміни при НАСГ включають стеатоз, тобто накопичення жиру у гепатоцитах (макровезикулярний та мікровезикулярний), балонну дистрофію гепатоцитів (збільшення розмірів гепатоцитів з просвітленням цитоплазми), запалення (інфільтрація печінкової тканини лімфоцитами та іншими запальними клітинами) та фіброз (відкладення колагену в печінці, що може прогресувати до цирозу). При коморбідній патології жовчного міхура (ЖМ) можуть спостерігатися додаткові морфологічні зміни, пов'язані з холестазом: накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчних капілярах та проліферація жовчних протоків. У таких пацієнтів спостерігається активніший запальний процес у печінці, більш виражений фіброз і некроз гепатоцитів. Для ефективного лікування НАСГ за наявності коморбідної патології ЖМ необхідний комплексний підхід, що включає корекцію жовчовивідних порушень і антиоксидантну терапію.

Рання діагностика та комплексний підхід до лікування, що включає зміну способу життя, медикаментозну терапію та, за необхідності, хірургічне втручання, є важливими для запобігання прогресуванню захворювання та розвитку серйозних ускладнень, як-от цироз та гепатоцелюлярна карцинома. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на розробку індивідуалізованих схем терапії НАСГ з урахуванням коморбідної патології ЖМ, а також вивчення механізмів впливу жовчних кислот на прогресування запалення та фіброзу печінки.

**Ключові слова:** клініка, морфологія, неалкогольний стеатогепатит, коморбідність, патологія жовчного міхура, метаболічний синдром.

**Вступ.** В останні десятиліття проблема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) набуває все більшого значення, з кожним роком кількість хворих на це захворювання у світі зростає. Встановлено, що однією з причин розвитку НАСГ є порушення обміну речовин в організмі людини, що виникає при метаболічному синдромі. У цьому контексті деякі дослідники вважають НАСГ одним із компонентів метаболічного синдрому. Крім того, зростає кількість таких ускладнень як хронічний холецистит (калькульозний і некалькульозний), який особливо часто зустрічається у пацієнтів із метаболічним синдромом [1].

Первинний НАСГ є хронічним запальним захворюванням печінки, яке розвивається на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та характеризується прогресуючим ураженням гепатоцитів.

НАСГ – самостійна нозологічна одиниця, для якої характерні підвищення активності ферментів печінки в крові та морфологічні зміни в біоптатах печінки, подібні до змін при алкогольному гепатиті –

жирова дистрофія і запальна реакція. Однак хворі з НАСГ не вживають алкоголь у кількостях, здатних викликати пошкодження печінки [2]. Термін «неалкогольний» підкреслює відокремленість цієї нозологічної одиниці від алкогольної хвороби. Основною причиною розвитку стеатогепатиту вважають підвищений вміст у печінці вільних жирних кислот. Хоча НАСГ у більшості випадків має доброякісний перебіг і проходить безсимптомно, у низці випадків розвивається цироз печінки, портальна гіпертензія і печінкова недостатність [3].

Вперше позначення НАСГ запропоноване Н. Ludwig у співавторстві з іншими авторами в 1980 році. Фактично воно близьке до стеатозу печінки з мезенхімальною реакцією – терміна, який застосовували Н. Thaler, С. Д. Подимова та В. Б. Золотаревський у 60–70-х роках минулого століття [3].

Поширеність НАЖХП становить 25 % у всьому світі і значно вища у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом. Захворювання ЖМ також є розповсюдженою проблемою, особливо в розвинених

країнах. Поєднання цих двох клінічних проявів досить поширене, оскільки вони пов'язані з однаковими факторами ризику, як-от: ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія. Первинний НАСГ зазвичай виникає внаслідок метаболічних порушень, які призводять до збільшення накопичення тригліцеридів у гепатоцитах. Важливими етіологічними факторами є ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія та гіпертонічна хвороба. Коморбідна патологія ЖМ як холецистит або жовчнокам'яна хвороба може ускладнити перебіг НАСГ через додаткове навантаження на печінку та зміну метаболізму [4, 5].

НАЖХП/НАСГ досліджували і вітчизняні, й іноземні науковці. Заслужують на увагу праці О. Хухліна, присвячені етіології, епідеміології, особливостям клінічного перебігу та діагностики НЖХП [6], Т. Крючко, яка досліджувала етіопатогенез, діагностику та лікування неалкогольного стеатогепатиту в дітей [3] та Ю. Степанова зі співавторами, які вивчали клініко-морфологічні особливості стеатозу та фіброзу печінки [7].

Серед зарубіжних науковців варті уваги праці Т. Huby, E.L. Gautier, які досліджували імуноклітинні ознаки неалкогольного стеатогепатиту [8], M. Romero-Gómez [9], праці колективу авторів на чолі з S. Pouwels [10], E. Jennison [11], дослідження яких були зосереджені на біохімічних тестах і методах візуалізації, які використовуються для діагностики різних стадій НАЖХП/НАСГ та виборі сучасних підходів до лікування. Патогенез і лікування неалкогольного стеатогепатиту та його фіброзу досліджували Kuei-Chuan Lee, Shi Y., M. Tincora [12-14].

Коморбідна патологія ЖМ є важливим фактором, який обтяжує перебіг первинного НАСГ. Порушення моторики ЖМ та зростання рівня жовчних кислот у крові сприяють посиленню оксидативного стресу і хронічного запалення в печінці. Це може призводити до швидшого прогресування фіброзу та підвищення ризику розвитку цирозу печінки. Коморбідна патологія ЖМ, зокрема хронічний холецистит або жовчнокам'яна хвороба, значно ускладнює клінічну картину НАСГ і може впливати на його морфологічні особливості, а також створювати додаткові діагностичні та терапевтичні труднощі [15].

Зростаюча поширеність НАСГ, взаємний вплив НАЖХП/НАСГ та патології ЖМ, труднощі у лікуванні (потребує комплексного підходу та врахування особливостей обох захворювань), недостатня вивченість, оскільки механізми взаємодії між НАЖХП/НАСГ та патологією ЖМ до кінця не вивчені, роблять наше дослідження актуальним.

**Метою дослідження** є провести аналіз наукових праць щодо особливостей клінічних та морфологічних змін при НАСГ за наявності коморбідної патології ЖМ.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведений аналіз сучасних наукових публікацій авторів, які вивчають первинний НАСГ. Методи дослідження – історичний, бібліографічний, порівняння та узагальнення.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Патогенез НАСГ є складним і багатофакторним. Основними механізмами є інсулінорезистентність (призводить до підвищеного надходження вільних жирних кислот у печінку та їх накопичення у вигляді

тригліцеридів), оксидативний стрес (надлишок жирних кислот призводить до утворення активних форм кисню, що пошкоджують гепатоцити), запалення (активація запальних клітин та вивільнення цитокінів сприяють прогресуванню стеатозу в стеатогепатит) та порушення мікробіоти кишечника (зміни складу кишкової мікрофлори можуть сприяти розвитку запалення та інсулінорезистентності) [14].

Наявність патології ЖМ може погіршувати перебіг НАСГ через порушення відтоку жовчі, оскільки холестаза може сприяти накопиченню токсичних жовчних кислот у печінці та посиленню запалення; підвищення рівня літохолової кислоти може індукувати апоптоз гепатоцитів [15].

Основними етіологічними чинниками НАСГ є ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, дисліпідемія. Ці фактори сприяють розвитку запальних змін у печінці, що призводить до прогресування захворювання.

Першою ознакою, що може свідчити про дану патологію, може бути ожиріння, зокрема ожиріння по абдомінально-вісцеральному типу. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, густіше інервована, має більш широкую сітку капілярів і безпосередньо зв'язана з портальною системою. Вісцеральні адипоцити містять значну кількість адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно незначну кількість  $\alpha$ -2-адренорецепторів та рецепторів до інсуліну, що й спричиняє високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку до антиліполітичної дії інсуліну та забезпечує схильність до абдомінального ожиріння [16, 17]. Відомо, що адипоцити вісцеральної жирової тканини секретують вільні жирні кислоти (ВЖК), що потрапляють у портальну вену печінки. Високі концентрації ВЖК пригнічують поглинання інсуліну печінкою, що призводить до гіперінсулінемії та відносної інсулінорезистентності, яка поєднується з гіперглікемією та гіпертригліцеридемією. В умовах інсулінорезистентності при вісцеральному ожирінні внаслідок зміни активності ліпопротеїнази і печінкової тригліцеридліпази прогресують ознаки дисліпідемії, яку при метаболічному синдромі найповніше характеризує так звана ліпідна тріада: поєднання гіпертригліцеридемії, низького рівня ЛПВЩ і підвищення фракції дрібних щільних частинок ЛПНЩ. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є основними факторами, які призводять до розвитку цукрового діабету 2-го типу, при якому в подальшому виникає гіперглікемія, прогресує порушення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами і, відповідно, посилюється периферична інсулінорезистентність. Таким чином, вказані процеси при метаболічному синдромі самостійно або опосередковано спричинюють патологічний вплив на серцево-судинну систему і, зрештою, прискорюють розвиток атеросклеротичних судинних захворювань [18, 19].

Тривалий час НАСГ розглядався як стан із переважно доброякісним перебігом. Однак останніми роками було встановлено, що приблизно у 27 % пацієнтів протягом дев'яти років розвивається фіброз печінки, а у 9 % – цироз різного ступеня вираженості. За даними триваліших спостережень, прогресування фіброзу виявляється у 50% хворих на НАСГ, причому

у значної частини випадків процес перебігає без виражених клінічних проявів. НАСГ може виступати як морфологічним проявом різних захворювань, так і самостійною нозологічною одиницею [20]. Водночас його поліетіологічний характер та відсутність специфічних лабораторних маркерів для диференційної діагностики зумовлюють трактування жирової інфільтрації печінки як неспецифічної морфологічної відповіді на дії різного генезу, подібні за механізмом ушкодження. Такі процеси об'єднуються під морфологічним терміном «жирова інфільтрація печінки» [21, 22].

Прогресуванню жирової дегенерації печінки сприяє накопиченню жиру в ній або запаленню. Пріоритет віддають останньому, оскільки ним обумовлена велика частина гістологічних змін, які спостерігаються при прогресуванні НАСГ (від пошкодження мембран із некрозом клітин до активації зірчастих клітин перекисними альдегідами до продукції колагену). При цьому стеатогепатит (СГ) розглядається як запальний фактор, який індукує прогресування жирового переродження. Вже на стадії СГ встановлено суттєві зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу: посилення інтенсивності синтезу колагену, глікозаміногліканів, гострофазових білків на фоні достовірного зниження інтенсивності процесів колагенолізу і біосинтезу глікопротеїнів. Надмірне колагеноутворення, підвищений синтез цитокінів, що супроводжують активність патологічного процесу в печінці, стимулюють тромбоцити в системі внутрішньопечінкових вен до викиду тромбоцитарного фактора росту- $\alpha$  і трансформуючого фактора росту- $\beta$ , що сприяє подальшому розвитку фіброзу. Індекс фіброзу зростає в міру збільшення активності СГ [23, 24].

Сполучення НАСГ із патологією ЖМ, зокрема калькульозним та некалькульозним холециститом, створює додаткове навантаження на функціональний стан печінки, обтяжуючи перебіг захворювання. Це зумовлено взаємопов'язаними патологічними процесами, як-от жовчний застій, запалення, і підсилення метаболічного дисбалансу [25].

НАСГ часто перебігає безсимптомно або з мінімальними клінічними проявами. Можливі такі симптоми як відчуття дискомфорту або важкості у правому підбер'ї, втомлюваність та слабкість, помірне підвищення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ).

Наявність коморбідної патології ЖМ може маскувати симптоми НАСГ або додавати власні, а саме: біль у правому підбер'ї, що іррадіює у праве плече або спину (при жовчнокам'яній хворобі), нудоту, блювання (при холециститі), порушення травлення [26].

Клінічна картина первинного НАСГ може змінюватися від легких до важких форм.

Морфологічні зміни при НАСГ включають стеатоз, тобто накопичення жиру у гепатоцитах (макроемулярний та мікроемулярний), балонну дистрофію гепатоцитів (збільшення розмірів гепатоцитів з просвітленням цитоплазми), запалення (інфільтрація печінкової тканини лімфоцитами та іншими запальними клітинами) та фіброз (відкладення колагену в печінці, що може прогресувати до цирозу) [27].

При коморбідній патології ЖМ можуть спостерігатися додаткові морфологічні зміни, пов'язані із холестазом, як-от холестаз (накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчних капілярах) та проліферація жовчних протоків.

Морфологічно НАСГ характеризується жировою дистрофією гепатоцитів, запальною інфільтрацією печінкових часточок і фіброзом [28]. У випадках коморбідної патології ЖМ можуть спостерігатися зміни в структурі печінки, які ускладнюють діагностику та лікування. Наприклад, хронічний холецистит може призвести до порушення відтоку жовчі і подальшого розвитку холестазу, що негативно впливає на функцію печінки [29].

Основні клініко-морфологічні форми НАЖХП наведено у класифікації J. Ludwig [30], згідно з якою розрізняють:

– макроемулярну жирову хворобу печінки, без фіброзу, з мінімальними запальними змінами, для якої прогресування не характерне;

– мікроемулярну жирову хворобу печінки з помірними центролобулярними змішаними запальними інфільтраціями та наявністю у 3-й зоні помірного фіброзу, для якої характерне повільне прогресування, однак у частині випадків вона може призвести до стеатогенного ЦП;

– підгострий (субфульмінантний) НАСГ, при якому спостерігається жирова хвороба печінки (частіше за макро-мікроемулярним типом) із розвитком субмасивних, центрально-центрально-мостоподібних некрозів зі змішаними запальними інфільтраціями.

Діагностика НАСГ базується на:

1. Анамнезі та фізикальному обстеженні.
2. Лабораторних дослідженнях: оцінка активності печінкових ферментів, ліпідного профілю, рівня глюкози.
3. Ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини: для виявлення стеатозу печінки та патології ЖМ.
4. Еластографії печінки: для оцінки ступеня фіброзу.
5. Біопсії печінки: є «золотим стандартом» діагностики НАСГ, але використовується не завжди через інвазивність процедури.

Функціональний стан печінки у хворих на НАСГ без патології ЖМ можна оцінити за допомогою лабораторних тестів, які включають визначення рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ), білірубину та альбуміну. Зазвичай спостерігається підвищення рівнів АЛТ і АСТ, що свідчить про запалення та ушкодження гепатоцитів. Оцінка функції печінки також може включати неінвазивні методи, зокрема еластографію для оцінки фіброзу [31].

Основними функціональними змінами стану печінки є:

1. Підвищення рівня печінкових ферментів: підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартамінотрансферази (АСТ) більш виражене порівняно з пацієнтами без супутнього холециститу; гама-глутамілтранспептидаза (ГГТП) та лужна фосфатаза (ЛФ) також мають підвищені показники, що свідчить про порушення жовчовивідної функції.

2. Порушення білірубінового обміну: у хворих з калькульозним холециститом частіше спостерігається підвищення загального і прямого білірубіну, що пов'язано з обструкцією жовчовивідних шляхів.

3. Зниження детоксикаційної функції печінки: зростання рівня аміаку та порушення синтезу сечовини можуть свідчити про погіршення детоксикаційної функції печінки.

4. Порушення синтетичної функції: зниження рівня альбуміну можливе при тривалому перебігу захворювання з розвитком фіброзу; показники протромбінового часу можуть бути змінені залежно від ступеня ураження печінки.

5. Посилення запальних процесів: хронічне запалення ЖМ супроводжується підвищенням рівнів С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкінів і фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ), що посилює системний запальний фон і сприяє прогресуванню НАСГ.

6. Фіброз печінки: наявність патології ЖМ часто асоціюється з більш високими стадіями фіброзу через додаткові механічні та метаболічні впливи на печінкову тканину.

У разі наявності калькульозного холециститу можливим є більш виражене підвищення білірубіну та ферментів холестази через можливу обструкцію. Некалькульозний холецистит частіше асоціюється з хронічним запальним процесом, що також погіршує функціональні показники печінки, хоча ступінь холестази менш виражений [15].

Лікування НАСГ включає зміну способу життя (зниження ваги, дієта з обмеженням жирів та простих вуглеводів, регулярні фізичні навантаження), медикаментозну терапію (застосування препаратів, що покращують метаболізм, зменшують інсулінорезистентність, мають антиоксидантну та протизапальну дію) [32].

Лікування коморбідної патології ЖМ може включати консервативну терапію (дієта, спазмолітики, жовчогінні препарати), хірургічне лікування (холецистектомія (видалення ЖМ) при жовчокам'яній хворобі або холециститі) [33, 34].

Результати дослідження підкреслюють необхідність комплексного підходу до діагностики та лікування пацієнтів із НАСГ, що передбачає обов'язкову оцінку стану ЖМ. У таких випадках до терапії слід включати препарати, які нормалізують жовчоутворення та жовчовиведення, а також антиоксиданти для зниження рівня оксидативного стресу.

**Висновки.** Коморбідна патологія ЖМ обтяжує клінічний перебіг первинного НАСГ, зумовлюючи більш виражені симптоми та лабораторні зміни. Морфологічно у таких пацієнтів спостерігається активніший запальний процес у печінці, більш виражений фіброз і некроз гепатоцитів. Для ефективного лікування НАСГ за наявності коморбідної патології ЖМ необхідний комплексний підхід, що включає корекцію жовчовивідних порушень і антиоксидантну терапію.

Рання діагностика та комплексний підхід до лікування, що включає зміну способу життя, медикаментозну терапію та, за необхідності, хірургічне втручання, є важливими для запобігання прогресуванню захворювання та розвитку серйозних ускладнень, як от цироз та гепатоцелюлярна карцинома.

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на розробку індивідуалізованих схем терапії НАСГ із урахуванням коморбідної патології ЖМ, а також вивчення механізмів впливу жовчних кислот на прогресування запалення та фіброзу печінки.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### References:

1. Zemlyanitsyna OV, Dunayeva IP, Savenkov VI, Sinayko VM, Maltseva YUV, Kravchun NO. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky: poshyrenist, etiolojiya i patohenez, napryamky diahnozyky ta terapiyi (ohlyad literatury ta vlasni dani). Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal. 2018; 14(7). Rezhym dostupu: <http://www.mif-ua.com/archive/article/46929> DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777.
2. Sirchak YeS, Maroshan MT, Ustych OV, Kohutych II, Mihlias VH, Vainahii OM et al. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky – providnyi etiologichnyi faktor formuvannya subklinichnoi formy pechynkovoї entsefalopatii u khvorykh na tsyroz pechinky pislia COVID-19. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2024; 1(57). P. 162–168. Rezhym dostupu: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/61538>
3. Marchenko A.S. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu: analiz roboty endokrynolohichnoho viddilennia "Universytetskoї kliniky" KhNMU. *Suchasna medytsyna ochyma molodi: problemy i perspektyvy vyryshennia: materialy naukovo-praktychnoi konferentsii molodykh vchenykh za uchastiu mizhnarodnykh spetsialistiv, prysviachenoi Dniu nauky, Kharkiv, 22 travnia 2020*. Kharkiv, 2020. S. 23. <https://repo.knmu.edu.ua/items/8d1df67c-668e-4614-bf11-c4b023a77e88>
4. Lakhno OV, Tsivenko OI, Bondiuk ML. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu. *European scientific discussions: Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference, Rome, Italy. 23–25 May 2021*. Rome, 2021. P. 62–67. Rezhym dostupu: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/29331>
5. Ryou M, Stylopoulos N, Baffy G. Nonalcoholic fatty liver disease and portal hypertension. *Explor Med*. 2020;1:149–69. DOI: <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00011>
6. Khukhlina O, Rachynska I, Mandryk O, Tkach Ye. Osoblyvosti klinichnoho perebihu steatotychnoi khvoroby pechinky, asotsiiovanoi z metabolichnoiu dysfunksiiieiu, za komorbidnosti z nehospitalnoiu pnevmoniiieiu serednoi vazhkosti. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2024;93(1):46-55. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.krm>
7. Stepanov YuM, Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Petishko OP. Udoskonalennia veryfikatsii fibrozu pechinky za dopomohoiu novykh minimal-no invazyvnykh markeriv u patsientiv zi steatotychnym zakhvoriuvanniam pechinky, asotsiiovanym z metabolizmom. *Biopolym. Cell*. 2024; 40(3):190-190. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000AC2>
8. Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol*. 2022

- Jul;22(7):429-443. DOI: 10.1038/s41577-021-00639-3
9. Romero-Gómez M. Non-alcoholic steatohepatitis. *Med Clin (Barc)*. 2022 Oct 28;159(8):388-395. English, Spanish. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.06.017>
  10. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022 Mar 14;22(1):63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00980-1>
  11. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019 Jun;95(1124):314-322. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136316>
  12. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jan;29(1):77-98. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0237>
  13. Shi Y, Dong H, Sun S, Wu X, Fang J, Zhao J et al. Protein-centric omics analysis reveals circulating complements linked to non-viral liver diseases as potential therapeutic targets. *Clin Mol Hepatol*. 2024 Jan;30(1):80-97. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0343>
  14. Tincopa MA, Loomba R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;8(7):660-670. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00066-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00066-3)
  15. Kichloo A, Solanki S, Haq KF, Dahiya D, Bailey B, Solanki D et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2021 Mar 22;12(2):14-24. DOI: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v12.i2.14>
  16. Liu ZT, Yang GW, Zhao X, Dong SH, Jiao Y, Ge Z, Yu A, Zhang XQ, Xu XZ, Cheng ZQ, Zhang X, Wang KX. Growth hormone improves insulin resistance in visceral adipose tissue after duodenal-jejunal bypass by regulating adiponectin secretion. *World J Diabetes*. 2024 Jun 15;15(6):1340-1352. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i6.1340>
  17. Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J*. 2022 Feb 28;69(2):107-113. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0725>
  18. Zeng Z, Chen M, Liu Y, Zhou Y, Liu H, Wang S et al. Role of Akkermansia muciniphila in insulin resistance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jan;40(1):19-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.16747>
  19. Yang M, Liu S, Zhang C. The Related Metabolic Diseases and Treatments of Obesity. *Healthcare*. 2022; 10(9):1616. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare10091616>
  20. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciatore M, Baciocchi F, Mangia A. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathologica*. 2021; 113(03):194-202 DOI: 10.32074/1591-951X-242
  21. Bozic D, Podrug K, Mikolasevic I, Grgurevic I. Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 22;12(10):2287. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102287>
  22. Leow W-Q, Chan AWH, Mendoza PGL, Lo R, Yap K, Kim H. Non-alcoholic fatty liver disease: the pathologist's perspective. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023; 29(Suppl):302-318. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0329>
  23. Zhong H, Dong J, Zhu L, Mao J, Dong J, Zhao Y, Zou Y, Guo M, Ding G. Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and models. *Am J Transl Res*. 2024 Feb 15;16(2):387-399. DOI: <https://doi.org/10.62347/KMSA5983>
  24. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020 Jan 14;4(4):478-492. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>
  25. Vovk KV, Nikolenko EY, Alexandrova NK, Sokruto OV, Ovcharenko LK. The influence of chronic non-calculous cholecystitis on the course of coronary heart disease. *World of Medicine and Biology*. 2020; 4(74):20-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2020-4-74-20-23>
  26. Konyn P, Alshuwaykh O, Dennis BB, Cholankeril G, Ahmed A, Kim D. Gallstone Disease and Its Association With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Apr;21(4):940-948.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.043>
  27. Lee M, Jeon S, Lee J, Lee D, Yoon M. Histological Analysis of Hepatic Steatosis, Inflammation, and Fibrosis in Ascorbic Acid-Treated Ovariectomized Mice. *Biomed Sci Letters* 2022; 28(2): 101-108. DOI: <https://doi.org/10.15616/BSL.2022.28.2.101>
  28. Cai X, Wang J, Wang J, Zhou Q, Yang B, He Q, Weng Q et al. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: New insights into therapy. *Pharmacol Res*. 2020;155:104720. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104720.
  29. Fuchs CD, Simbrunner B, Baumgartner M, Campbell C, Reiberger T, Trauner M. Bile acid metabolism and signalling in liver disease. *Journal of Hepatology*. 2025;82(1):134-153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.09.032>
  30. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980 Jul;55(7):434-8. PMID: 7382552.
  31. Albadawy R, Hasanin AH, Agwa SHA, Hamady S, Aboul-Ela YM, Raafat MH et al. Rosavin Ameliorates Hepatic Inflammation and Fibrosis in the NASH Rat Model via Targeting Hepatic Cell Death. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(17):10148. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231710148>
  32. Kosmalski M, Frankowski R, Ziolkowska S, Różycka-Kosmalska M, Pietras T. What's New in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Clin Med*. 2023 Feb 26;12(5):1852. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051852>
  33. Tilg H, Byrne CD, Targher G. NASH drug treatment development: challenges and lessons. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct;8(10):943-954. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00159-0.

34. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197-213. DOI: <https://doi.org/10.7570/jomes23052>.

UDC 616-071+616.36+616.366

**CLINICAL-MORPHOLOGICAL ASPECTS OF  
PRIMARY NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATI-  
TIS IN THE PRESENCE OF COMORBID  
GALLBLADDER PATHOLOGY  
(LITERATURE REVIEW)**

O.Yu. Fofanova, V.V. Fedenko, Z.Ya. Huryk,  
E.A. Kindrativ, I.H. Labyak

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Patological anatomy,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine  
ORCID: 0000-0001-8276-0350,  
email: ofofanova@ifnmu.edu.ua  
Scopus ID: 58144658100  
ORCID: 0009-0007-0736-1107,  
email: viktoriefedenko5@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-1226-9202,  
email: zghuryk@ifnmu.edu.ua  
ORCID: 0000-0002-3894-8484  
Scopus ID: 57225206973,  
email: ekindrativ@ifnmu.edu.ua  
ORCID ID: 0000-0002-1899-4627,  
email: ilabiak@ifnmu.edu.ua*

**Abstract.** The problem of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is becoming increasingly significant, with the number of patients suffering from this disease growing every year worldwide. It has been established that one of the causes of the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is metabolic dysfunction in the human body, which manifests in the presence of metabolic syndrome. Additionally, the number of complications such as chronic cholecystitis (both calculous and non-calculous) is increasing, particularly among patients with metabolic syndrome. Primary NASH is a chronic inflammatory liver disease that develops in the background of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and is characterised by progressive hepatocellular damage.

Comorbid pathology of the gallbladder (GB) is an important factor that complicates the course of primary

NASH. Disorders of GB motility and increased levels of bile acids in the blood contribute to increased oxidative stress and chronic inflammation in the liver. Comorbid GB pathology, such as chronic cholecystitis or gallstone disease, significantly complicates the clinical picture of NASH and can affect its morphological features, as well as create additional diagnostic and therapeutic difficulties. The main clinical and morphological forms of NAFLD include: Macrovesicular fatty liver disease without fibrosis, with minimal inflammatory changes, for which progression is not characteristic; Microvesicular fatty liver disease with moderate centrilobular mixed inflammatory infiltrates and the presence of moderate fibrosis, which is characterised by slow progression, although in some cases it can lead to steatogenic cirrhosis; Subacute (subfulminant) NASH, in which fatty liver disease is observed (more often of the macro-microvesicular type) with the development of submassive, central-central bridge-like necroses with mixed inflammatory infiltrates.

Morphological changes in NASH include steatosis, which is the accumulation of fat in hepatocytes (both macrovesicular and microvesicular), ballooning degeneration of hepatocytes (enlargement of hepatocytes with cytoplasmic clearing), inflammation (infiltration of liver tissue by lymphocytes and other inflammatory cells), and fibrosis (collagen deposition in the liver, which can progress to cirrhosis). In the presence of comorbid gallbladder pathology, additional morphological changes associated with cholestasis may be observed: accumulation of bile in hepatocytes and bile capillaries, and proliferation of bile ducts. Such patients have a more active inflammatory process in the liver, more severe fibrosis and necrosis of hepatocytes. Effective treatment of NASH in the presence of comorbid GB pathology requires a comprehensive approach, including the correction of bile duct disorders and antioxidant therapy. Early diagnosis and an integrated treatment strategy, including lifestyle changes, medication therapy, and, if necessary, surgical intervention, are crucial for preventing the progression of the disease and the development of serious complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Further research should focus on developing individualized therapy regimens for NASH considering comorbid gallbladder pathology, as well as studying the mechanisms of bile acids' effect on the progression of inflammation and liver fibrosis.

**Keywords:** clinic, morphology, non-alcoholic steatohepatitis, comorbidity, gallbladder pathology, metabolic syndrome.

**Conflict of interest:** absent.

Стаття надійшла в редакцію 12.03.2025 р.  
Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.