

В.О. Туманський, Ю.О. Шебеко

**Клініко-морфологічне обґрунтування градації фіброзу в біопсіях печінки**

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** ступені фіброзу печінки, міофібробласти, зірчасті клітини Іто, фібробласти печінки.

На підставі патогістологічних, гістохімічних і імуногістохімічних досліджень печінкових трепанобіоптатів 356 хворих на хронічні захворювання печінки градацію фіброзу печінки F2 і F3 за METAVIR, з урахуванням популяцій колагенпродуруючих клітин і особливостей прогресії фіброзу, розподілено на тип А (прогресія фіброзу переважно з портальних трактів і зон імуноклітинних «ступінчастих некрозів»), тип В (переважна колагенізація внутрішньодолькових синусоїдів печінки) і тип С (прогресія фіброзу водночас з портальних трактів, імуноклітинних «ступінчастих некрозів» і внутрішньодолькових синусоїдів). Показано, що фіброз печінки F3 проявляється у хворих клініко-лабораторними ознаками печінкової дисфункції і портальної гіпертензії, а фіброз F4 (цироз печінки) – ознаками портальної гіпертензії і печінково-клітинної недостатності.

**Клинико-морфологическое обоснование градации фиброза в биопсиях печени**

В.А. Туманский, Ю.А. Шебеко

На основании патогистологических, гистохимических и иммуногистохимических исследований трепанобиоптатов печени 356 больных хроническими заболеваниями печени градация фиброза печени F2 и F3 по METAVIR, с учётом популяций коллагенпродуцирующих клеток и особенностей прогрессии фиброза, разделена на тип А (прогрессия фиброза преимущественно из портальных трактов и зон иммуноклеточных «ступенчатых некрозов»), тип В (преимущественная коллагенизация внутريدольковых синусоидов печени) и тип С (прогрессия фиброза одновременно из портальных трактов, иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» и внутريدольковых синусоидов). Показано, что фиброз печени F3 проявляется у больных клинико-лабораторными признаками печеночной дисфункции и портальной гипертензии, а фиброз F4 (цирроз печени) - признаками портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

**Ключевые слова:** степень фиброза печени, миофибробласты, звездчатые клетки Ито, фибробласты печени.**Патология.** 2009. –Т.6., №2,–С.54-59**Clinical-morphological basis of fibrosis grading in liver biopsy**

В.А. Tumanskiy, Yu.A. Shebeko

Grading of liver fibrosis F2 and F3 by METAVIR was divided into type A (prevailed fibrosis progression from portal tracts and zones of immunocellular “stepped necrosis”), type B (prevailed collagenization of intralobular liver sinusoids) and type C (progression of liver fibrosis from portal tracts, immunocellular “stepped necrosis” and intralobular liver sinusoids) according to pathohistological, histochemical and immunohistochemical investigations of liver trepanobiopsies of 356 patients with chronic liver diseases. It was showed that liver fibrosis F3 is displayed in patients by clinical-laboratory signs of liver dysfunction and portal hypertension, and liver fibrosis F4 (liver cirrhosis)-by signs of portal hypertension and hepatocellular insufficiency.

**Key words:** grade of liver fibrosis, myofibroblasts, stellate cells Ito, fibroblasts of liver**Pathologia.** 2009; 6(2):54-59

**Х**ронічні вірусні гепатити В (ХВГВ) і С (ХВГС), халкогольний гепатит та неалкогольний стеатоз печінки відіграють головну роль у розвитку фіброзу печінки та його прогресії в цироз з такими смертельними ускладненнями, як печінкова недостатність, кровотеча, гепатоцелюлярна карцинома [1,2,3,4,5]. В останні роки в усьому світі нараховується близько 200 млн хворих на ХВГС [6,7], а прогресуючий фіброз та цироз печінки реєструється у 30-70% хворих на хронічні вірусні гепатити В і С [8]. Стрімке розповсюдження хронічного вірусного гепатиту С, а також алкогольного та неалкогольного стеатозу печінки призвело до різкого зростання кількості хворих із вперше виявленим тяжким фіброзом і цирозом печінки.

Важливим фактором зростання кількості хворих на цироз печінки є пізня клінічна діагностика фіброзу печінки, який передуює цирозу і розпізнається на ранній стадії тільки при патоморфологічному дослідженні біопсій печінки. Визначення у сироватці крові хворих на хронічні захворювання печінки підвищеного рівня маркерів фіброгенезу (фіброгенних цитокинів; колагенів I, III, IV типів; металопротеїназ і їх тканевих інгібіторів, гіалуринової кислоти, деяких компонентів екстрацелю-

лярного матриксу) має обмежену діагностичну цінність і характеризує розвиток фіброзу у будь-якому органі: в печінці, легенях, підшлунковій залозі, тощо [9].

Відкриття в останні 20 років ролі міофібробластів, як джерел нових поколінь колагенпродуруючих клітин в різних органах, а також ідентифікація клітин-попередників міофібробластів [10,11,12] привело до перегляду класичної доктрини морфогенезу склерозу і цирозу органів, які раніше розглядалися як процес, що виникає після некрозу клітин і тканин. Саме ця доктрина лежить в основі широко розповсюджених градаційних класифікацій фіброзу-цирозу печінки за R.G.Knodell et al. (1981) [13], P.J.Scheuer (1991) [14], K.G.Ishak [15], METAVIR (1994) [16], K.P.Batts [17], V. Desmet et al. (1995) [18], в яких джерелом фіброзу вважались активовані фібробласти, які мігрували з портальних трактів в ушкоджені дольки печінки і таким чином сприяли прогресії фіброзу [10].

В останні роки стрімко зростає кількість хворих з симптомами портальної гіпертензії, на підставі яких клінічно передбачається цироз печінки, але при мікроскопічному дослідженні біоптатів цироз не визначається: в печінці виявляється розповсюджена колагенізація

внутрішньодолькових синусоїдів і різного ступеню фіброз портальних трактів – тобто ознаки, які відсутні в зазначених вище класифікаціях тяжкого фіброзу-цирозу печінки. Очевидно, що визначення ступеня фіброзу в біопсіях печінки у відповідності з сучасними уявленнями про його морфогенез має важливе значення для коректного вибору методів лікування пацієнтів та прогнозування перебігу хвороби.

**Мета дослідження** – оптимізувати морфологічні критерії ступеня фіброзу печінки за даними патогістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних досліджень біопсій печінки

**Матеріал і методи дослідження.** Проведено патогістологічне, гістохімічне та імуногістохімічне дослідження трепанобіоптатів печінки 356 хворих на хронічні захворювання печінки віком від 9 до 71 року, які, згідно клінічного діагнозу, склали 6 груп: у 164 хворих виявлено хронічний вірусний гепатит С, у 30 хворих – хронічний вірусний гепатит В, у 25 діагностовано хронічний вірусний гепатит В+С, алкогольний стеатогепатоз встановлено у 15 хворих, у 65 хворих виявлено гепатит іншого генезу (неалкогольний стеатогепатит, аутоімунний, ідіопатичний, гранульоматозний гепатит), у 3 хворих визначено гепатит ВІЛ+ХВГВ+С, у 54 хворих діагностовано цироз печінки різного походження. Ознаки портальної гіпертензії домінували у 22 хворих (у 9 хворих на хронічний вірусний гепатит С, у 3 хворих на хронічний вірусний гепатит ВІЛ+В+С, у

6 хворих на гепатит іншої етіології, у 4 хворих на алкогольний стеатогепатоз), симптоми печінковоклітинної недостатності і портальної гіпертензії домінували у 31 хворого на цироз печінки.

Для патоморфологічного дослідження стовпчики трепанобіоптатів печінки фіксували у 10% забуференому формаліні і заливали у парафін; на прецизійному ротаційному мікротомі НМ 3600 (Німеччина) виготовляли серійні зрізи завтовшки 3–4 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином, трихромним методом Масона і методом Ван Гізон. Активовані зірчасті клітини і міофіброласти печінки визначали непрямим імунопероксидазним методом з використанням антитіл до  $\alpha$ -ізоформи гладком'язового актину ( $\alpha$ -SMA) і системи візуалізації DAKO EnVision (Данія). Колаген I і IV типу визначали за допомогою антитіл до колагену I і IV та системи візуалізації DAKO EnVision (Данія).

Ступінь активності хронічного гепатиту визначали за гістологічним індексом активності по V. Desmet і співавт. (1995) [18]. Ступінь розвитку фіброзу визначали за градацією METAVIR (1994) [16].

**Результати та їх обговорення.** При мікроскопічному аналізі гістологічних мікропрепаратів, забарвлених за Ван Гізон і трихромним методом Масона, визначені основні зони розвитку фіброзу в печінці: портальні тракти, внутрішньодолькові синусоїди, центролобулярні вени, зони імуноклітинних «ступінчастих некрозів» на периферії печінкових дольок, локуси внутрішньодолько-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика систем напівкількісної оцінки фіброзу печінки

Бали	V. Desmet 1995	R.G.Knodell, 1981	P.J.Scheuer, 1991	K.G.Ishak, 1994	K.P.Batts, 1995	METAVIR, 1994
0	фіброз відсутній	фіброз відсутній	фіброз відсутній	фіброз відсутній	фіброз відсутній	фіброз відсутній
1	перипортальний фіброз	фіброзне розширення портальних трактів	фіброзне розширення портальних трактів	фіброзне розширення портальних трактів з або без коротких фіброзних септ	-	зірчасте розширення портальних трактів без утворення септ
2	порто-портальні септи (> 1 септи)	-	перипортальні або порто-портальні септи, структура печінки не порушена	фіброзне розширення більшості портальних трактів з або без коротких фіброзних септ	портальний фіброз	розширення портальних трактів з поодинокими порто-портальними септами
3	Портально-центральні септи (> 1 септи)	мостовидний фіброз – порто-портальні або порто-центральні септи	фіброз з порушенням структури печінки, але без наявного цирозу	фіброзне розширення більшості портальних трактів з поодинокими мостовидними порто-портальними септами	перипортальний фіброз, септальний фіброз	багаточисленні порто-центральні септи без цирозу
4	цироз	цироз	вірогідний або безсумнівний цироз	фіброзне розширення портальних трактів з вираженими мостовидними порто-портальними і порто-центральними септами	цироз	цироз
5		-	-	багаточисленні мостовидні септи з поодинокими вузлами (неповний цироз)	-	-
6				Цироз, вірогідний або достовірний		

вого імуноклітинного клінігу гепатоцитів, формування коротких портально-долькових фіброзних септ, портально-центральної і портально-кавальної фіброзних септ.

Сьогодні ступінь розвитку фіброзу печінки в гепатобіопсіях визначається напівкількісними системами за V. Desmet et al. (1995), R.G.Knodell et al. (1981), P.J.Scheuer (1991), K.G.Ishak (1994), METAVIR (1994), порівняльна характеристика яких наведена в таблиці 1.

Всі наведені класифікації фіброзу печінки відображують прогресію фіброзу у вигляді послідовних стадій/ступенів, які відрізняються певними морфологічними ознаками. Суттєвими недоліками всіх наведених класифікацій фіброзу печінки є те, що вони базуються на застарілому уявленні про розвиток фіброзу печінки з портальних трактів; а також те, що стадії/ступені фіброзу печінки не пов'язані з певними клініко-лабораторними ознаками дисфункції печінки, портальної гіпертензії і печінково-клітинної недостатності. Найбільш активно використовується у світі і є найбільш поширеною градація фіброзу печінки за METAVIR.

За результатами проведених морфологічних досліджень трепанобіоптатів печінки, відповідно до градації METAVIR, слабкий фіброз F1 встановлено у 116 хворих, помірний фіброз F2 діагностовано у 85 хворих, тяжкий фіброз F3 визначено у 32 пацієнтів, фіброз F4 (цироз печінки) діагностовано у 123 хворих. Фіброз печінки характеризується надмірним синтезом колагену і інших молекул екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) та одночасним зменшенням їх деградації матриксними металопротеїназами (колагеназою, желатиназою, стромелезином) [19], внаслідок чого в портальних трактах та у просторах Дісе печінкових дольок накопичується надлишок колагену I, III, IV типів та компонентів ЕЦМ: ламініну, фібронектину, ентактину, ундуліну, еластину та протеогліканів [12,20].

Згідно проведених морфологічних досліджень фіброз F1 в біопсіях печінки характеризувався незначним фіброзом портальних трактів без формування септ або слабовираженою вогнищевою чи сегментарною колагенізацією внутрішньодолькових синусоїдів, яка виявлялась при забарвленні зрізів печінки за Ван Гізон або трихромним методом Масона. В таких випадках при імуногістохімічному дослідженні у просторах Дісе визначався колаген I і IV типу та виявлялись поодинокі  $\alpha$ -SMA-позитивні перисинусоїдальні зірчасті клітини і незначна кількість  $\alpha$ -SMA-позитивних фібробластів у портальних трактах. Слабкий фіброз F1 діагностовано у 66 хворих на ХВГС, 18 хворих на ХВГВ, 10 хворих на ХВГВ+С, 18 хворих на хронічний гепатит іншого генезу, 4 хворих на алкогольний стеатогепатоз. У половини хворих на фіброз печінки F1 визначались 2-3 клініко-лабораторні ознаки печінкової дисфункції, повний перелік яких включає транзиторну гепатомегалію, короткочасні диспепсичні порушення, незначне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину, лужної фосфатази (ЛФ), тимолової проби.

Помірний фіброз F2 в біопсіях печінки характеризувався помірним фіброзом портальних трактів та центролобулярних вен з наявністю в дольках поодиноких коротких фіброзних септ або сегментарною колагенізацією синусоїдів в поєднанні з поодинокими короткими фіброзними септами і незначним фіброзом портальних трактів. Фіброз виявлявся в препаратах печінки, забарвлених за Ван Гізон і трихромним методом Масона, колагенізація синусоїдів підтверджувалась імуногістохімічним виявленням в них колагену I і IV типу, при імуногістохімічному дослідженні в перисинусоїдальних просторах виявлялась помірна кількість активованих  $\alpha$ -SMA-позитивних клітин Іто а в портальних трактах – помірна кількість  $\alpha$ -SMA-позитивних фібробластів. Помірний фіброз F2 діагностовано у 48 хворих на ХВГС, у 7 хворих на ХВГВ, у 7 хворих на ХВГВ+С, у 17 хворих на хронічний гепатит іншої етіології, у 3 хворих на алкогольний стеатогепатоз, а також у 3 хворих, у яких клінічно передбачався цироз печінки. У 63,4% хворих на фіброз печінки F2 визначались 2-3 клініко-лабораторні ознаки печінкової дисфункції, перелік яких наведено вище; у 36,6% пацієнтів перебіг фіброзу печінки F2 був безсимптомним.

Тяжкий фіброз F3 діагностовано у 32 хворих: у 15 хворих на ХВГС, 3 хворих на ХВГВ, 3 хворих на ВІЛ+ХВГВ+С, 1 хворого на ХВГВ+С, 3 хворих на алкогольний стеатогепатоз, а також у 7 хворих з портальною гіпертензією, у яких клінічно передбачався цироз печінки. З урахуванням типу фіброзу і імуногістохімічно визначуваних у гепатобіоптатах популяцій активованих колагенпродукуючих клітин виділено 3 типи фіброзу печінки F3: тип А, В і С. В біопсіях печінки 22-х хворих на хронічні вірусні гепатити та алкогольний стеатогепатоз тяжкий фіброз F3 проявлявся наявністю фіброзу портальних трактів різного ступеню виразності, фіброзу зон імуноклітинних «ступінчастих некрозів», багаточисельних коротких портально-центральної септ та портально-портальної септ, які виявлялися при гістохімічному забарвленні за Ван Гізон (рис. 1, кольор. вкладка 5) і трихромним методом Масона, а також слабовираженою сегментарною колагенізацією внутрішньодолькових синусоїдів при відсутності печінкових псевдодольок, що відповідало градації METAVIR. При імуногістохімічному дослідженні у портальних трактах і фіброзних септах виявлялися  $\alpha$ -SMA+ фібробласти та колаген I і IV типу (рис. 2, кольор. вкладка 5), а в деяких сегментах просторів Дісе виявлялась помірна кількість  $\alpha$ -SMA-позитивних перисинусоїдальних зірчастих клітин та колаген I і IV типу. Такий тип тяжкого фіброзу F3 нами зазначений як тип А F3 фіброзу печінки. В обстежених нами 22-х хворих на фіброз печінки F3 типу А визначались всі клініко-лабораторні ознаки печінкової дисфункції: транзиторна гепатомегалія і жовтяниця, короткочасні диспепсичні порушення, підвищення різного ступеня рівня АЛТ, АСТ, загального білірубину, ЛФ, тимолової проби.

У 6 хворих, що звернулись за хірургічною допомогою

з приводу портальної гіпертензії (варикозне розширення вен стравоходу, асцит, спленомегаля, транзиторна гепатомегалія) в трепанобіоптатах і в інтраопераційних біоптатах печінки визначено тяжкий фіброз F3 з відсутністю печінкових псевдодольок, який проявлявся значною колагенізацією внутрішньодолькових синусоїдів при наявності помірного фіброзу портальних трактів і поодиноких порто-центральної та порто-портальної септ. Феномен колагенізації розширених внутрішньодолькових синусоїдів виявлявся при забарвленні трихромним методом Масона (рис. 3, кольор. вкладка 5) і за Ван Гізон (рис. 5, кольор. вкладка 6). При імуногістохімічному дослідженні інтенсивна колагенізація синусоїдів печінки підтверджувалась наявністю великої кількості  $\alpha$ -SMA-позитивних клітин Іто в просторах Дісе (рис. 4, кольор. вкладка 5) та колагену I і IV типу в них (рис. 6, кольор. вкладка 6). Виявлення колагену I і IV типу та великої кількості активованих зірчастих клітин в перисинусоїдальних просторах Дісе та навколо централобулярних вен за відсутності виразного перипортального фіброзу свідчить про можливість активації фіброзу переважно з синусоїдів та централобулярної зони, а не з портального тракту, притаманну хворим на хронічний вірусний гепатит С [21]. Такий тип тяжкого фіброзу F3 нами зазначений як тип В F3 фіброзу печінки.

Накопичення колагену I, III, IV типів та надлишку компонентів ЕЦМ в перисинусоїдальних просторах призводить до утворення сполучнотканинної мембрани між ендотелієм синусоїдів та гепатоцитами, що відоме як «феномен капіляризації синусоїдів». В результаті активації і скорочення перисинусоїдальних зірчастих клітин та колагенізації і розширення просторів Дісе блокується ток крові з системи портальної вени і розвивається синдром портальної гіпертензії [12,20]. Зазначені патоморфологічні зміни в печінці у таких хворих пояснюють, чому виражена колагенізація синусоїдів при незначному перипортальному фіброзі та поодиноких фіброзних септах призводить до раннього розвитку синдрому портальної гіпертензії.

Провідним механізмом колагенізації внутрішньодолькових синусоїдів печінки є активація зірчастих клітин печінки (перисинусоїдальних клітин Іто) і продукція ними колагену і компонентів ЕЦМ. Нові покоління активованих зірчастих клітин експресують  $\alpha$ -гладком'язовий актин ( $\alpha$ -SMA), колаген  $\alpha$ 1, сінамін і міоцит-підсилюючий фактор-2 [22]. Фіброгенні перисинусоїдальні клітини при фіброзі печінки складають 80% всіх колаген-продукуючих клітин. Важливу роль в активації зірчастих клітин відіграють трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1, тромбоцитарний фактор росту, фактор росту фібробластів, фактор росту гепатоцитів, тромбоцитарний активуючий фактор, ендотелін-1 [23]. Перелік активаторів міофібробластів печінки постійно поповнюється новими фіброгенними цитокінами та факторами росту.

Згідно досліджень останніх років встановлено, що джерелом активованих колагенпродукуючих клітин в

печінці можуть бути також інші клітинні популяції:

1) поліпотентні ствові «овальні» клітини печінки, які у відповідь на різні стимули можуть стати джерелом як нового покоління гепатоцитів, так і активованих колагенпродукуючих зірчастих клітин [23]; 2) активовані портальні фібробласти [11]; холагіоцити дрібних холангіол, які при біліостазі втрачають експресію цитокератинів і експресують фіброгенні маркери (Fsp1<sup>+</sup>,  $\alpha$ -SMA і колаген) [24]; 3) гемопоетичні ствові клітини («нуль-клітини»), які мігрують з кісткового мозку в печінку при її ушкодженні і їх нові покоління трансформуються в активовані фібробласти [11]; 4) циркулюючі попередники мезенхімальних клітин [CD45<sup>-</sup>] і циркулюючі фіброцити [CD45<sup>+</sup>], які складають відповідно 4-5% і 5-10% колагенпродукуючих клітин печінки [25]. В останні роки відкрито феномен репрограмування гепатоцитів зі змінним складом клітинних ліпідів в колагенпродукуючі міофібробласти – так званий епітеліально-мезенхімальний перехід [26]. Наявність в печінці популяції активованих колагенпродукуючих клітин різного походження і локалізації пояснює, чому в одних випадках фіброз починається з колагенізації синусоїдів, а в інших – з портальних трактів.

У трьох ВІЛ-інфікованих хворих з наявністю ХВГВ і ХВГС маніфестували виражені клініко-лабораторні ознаки печінкової дисфункції і прояви синдрому портальної гіпертензії. В трепанобіоптатах печінки цих хворих визначений тяжкий фіброз F3 з відсутністю печінкових псевдодольок, який проявлявся значною сегментарною колагенізацією внутрішньодолькових синусоїдів, виразним фіброзом портальних трактів, фіброзом зон імуноклітинних «ступінчастих некрозів», багаточисельними короткими порто-центральної септами та порто-портальної септами (рис. 7, кольор. вкладка 6), а також багаточисельними дрібними локусами фіброзу вогнищ імуноклітинного кілінгу гепатоцитів. В зонах фіброза і в фіброзних септах визначався колаген I і IV типу та  $\alpha$ -SMA-позитивні фібробласти, в сегментах колагенізації внутрішньодолькових синусоїдів виявлявся колаген I і IV типу та  $\alpha$ -SMA-позитивні перисинусоїдальні зірчасті клітини (рис. 8, кольор. вкладка 6). Такий тип тяжкого фіброзу F3 нами зазначений як тип С (змішаний тип) F3 фіброзу печінки, при якому має місце прогресія фіброзу одночасно з перипортальних і централобулярних зон печінки. Швидку прогресію фіброзу печінки при коінфекції ВІЛ/ХВГС відзначають також і інші дослідники [27].

Таким чином, на підставі проведених нами досліджень встановлено, що фіброз печінки може прогресувати переважно з портальних трактів і зон імуноклітинних «ступінчастих некрозів» (тип А), з переважної колагенізації внутрішньодолькових синусоїдів печінки (тип В) або прогресувати водночас з портальних трактів, імуноклітинних «ступінчастих некрозів», локусів імуноклітинного кілінгу гепатоцитів і з внутрішньодолькових синусоїдів (тип С). В гепатобіопсіях фіброз печінки типів А, В та С найбільш виразний і легко діагностується

на стадії тяжкого фіброзу F3, ці типи фіброзу також розпізнаються на стадії помірного фіброзу F2; для їх диференціювання необхідне забарвлення серійних парафінових зрізів печінки гематоксином і еозином, за Ван Гізон, трихромним методом Масона, необхідне також імуногістохімічне виявлення розповсюдженості  $\alpha$ -SMA позитивних клітин Іто і фібробластів.

Морфологічний діагноз фіброзу F4 - цирозу печінки встановлено у 31 хворого на ХВГС, у 31 хворого на хронічний гепатит іншої етіології, у 7 хворих на ХВГВ+С, у 2 хворих на ХВГВ, у 2 хворих на алкогольний стеатогепатоз, у 3 хворих на алкольную хворобу, у 47 випадках клінічно був визначений ідіопатичний цироз печінки. При мікроскопії фіброз F4 – цироз печінки характеризувався наявністю псевдодольок з порушенням архітекτονіки печінки, значною і нерівномірною колагенізацією внутрішньодолькових синусоїдів, виразним фіброзом портальних трактів та зон імуноклітинних «ступінчастих некрозів», багаточисельними порто-центральною та порто-портальними септами.

У 48,8% хворих на фіброз F4 - цироз печінки визначались клініко-лабораторні ознаки печінковоклітинної недостатності і прояви синдрому портальної гіпертензії: асцит, спленомегалія, варикозне розширення вен стравоходу і кардіального відділу шлунка (інколи ускладнене стравохідно-шлунковою або шлунково-кишковою кровотечею), рідко – варикозне розширення вен передньої черевної стінки. Клініко-лабораторними проявами печінково-клітинної недостатності у 51,2% хворих були жовтяниця, гепатомегалія, біль у правому підбер'ї, шкірний зуд, печінкові знаки, холеурія, артралгії, слабкість, диспептичні розлади, а також підвищення різного ступеню рівню АЛТ, АСТ, ЛФ, загального білірубіну та його фракцій, тимолової проби, пониження рівня альбуміну, протромбінового часу.

### Висновки

Зручну для практичного використання градацію фіброзу печінки F1, F2, F3 і F4 за METAVIR доцільно доповнити типами фіброзу з урахуванням імуногістохімічно визначуваних в гепатобіоптатах популяцій активованих колагенпродукуючих клітин.

Фіброз печінки може прогресувати переважно з портальних трактів і зон імуноклітинних «ступінчастих некрозів» (тип А), з переважної колагенізації внутрішньодолькових синусоїдів печінки (тип В) або прогресувати водночас з портальних трактів, імуноклітинних «ступінчастих некрозів» і внутрішньодолькових синусоїдів (тип С); в біоптатах печінки діагностується помірний фіброз F2 типу А, В та С, а також тяжкий фіброз F3 типу А, В та С.

Для диференціювання фіброзу печінки типу А, В та С необхідне забарвлення серійних парафінових зрізів печінки гематоксином і еозином, за Ван Гізон, трихромним методом Масона, імуногістохімічне виявлення розповсюдженості  $\alpha$ -SMA позитивних клітин Іто і фібробластів.

Тяжкий фіброз печінки F3 (типу А, В та С) без псев-

додольок клінічно відрізняється наявністю у хворих симптомів портальної гіпертензії та лабораторних ознак дисфункції печінки значного-середнього ступеня виразності, в той час як фіброз F4 з наявністю псевдодольок (цироз печінки) проявляється у хворих наявністю портальної гіпертензії і виразної печінково-клітинної недостатності.

### Література

1. *Bonkovsky H.L., Lambrecht R.W., Shan Y.* Iron as a co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease // *Alcohol.* – 2003. – Vol.30. – P.137–144.
2. *Farrell G.C.* Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // *Hepatology.* – 2006. – Vol.43(2) Suppl 1. – P.99–112.
3. *Day C.P.* Natural History of NAFLD: Remarkably benign in the absence of cirrhosis // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol.129. – P.375–377.
4. *Bugianesi E., Manzini P., D'Antico S.* Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver // *Hepatology.* – 2004. – Vol.39. – P.179–187.
5. *Duvnjak M., Lerotic I., Barsic N.* Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13. – P.4539–4550.
6. World Health Organization. Hepatitis C // WHO Fact Sheet. – 2000. – (164):[1–4].
7. *Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection // *Lancet Infect Dis.* – 2005. – P. 558–567.
8. *Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Гибадулина И.О.* Современные аспекты течения хронических вирусных гепатитов // *Кох-Мечников журнал.* – 2008. – № 1. – С. 56–57.
9. *Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т.* Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – Т.18, – №4, – С. 43–52.
10. *Ramadori G., Saile B.* Portal tract fibrogenesis in the liver // *Lab. Invest.* – 2004. – Vol.84. – P.153–159.
11. *Forbes S.J.* et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol.126. – P.955–963.
12. *Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т.* Современные методы ранней диагностики фиброза печени // *Клин. мед.* – 2005. – Т.83. – №12. – С.58 – 60.
13. *Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* – 1981. – Vol.1. – P. 431–435.
14. *Scheuer P.J.* Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment // *Hepatology.* – 1991. – Vol.13. – P.372–374.
15. *Ishak K.G.* Chronic hepatitis: morphology and nomenclature // *Modern pathology.* 1994. – Vol. 7(6), – P.690–713.
16. METAVIR. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology.* – 1994. – Vol.20. – P.15–20.
17. *Batts K. P., Ludwig J.* Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting // *Am. j surg. pathology.* – 1996. – Vol.19(12). – P.1409–1417
18. *Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.M.* Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1995. – Т. 5, – № 2. – С. 38–45.
19. *Arthur M. J. P.* Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2000. – Vol.279, – Iss. 2. – P.245–249.
20. *Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т.* Возмож-

ность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки). // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2006. – Т.16. – № 1. – С. 20 - 29.

21. Туманский В.А., Шишкин М.А. Некоторые молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С // Патология. – 2006. –Т.3. – № 2. – С. 60-66.

22. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis.// J Clin Invest. – 2005. – Vol.115 (2). – P.209–218.

23. Friedman S.L. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver // Physiol. Rev. – 2008. – Vol.88. – P.125-172

24. Xia J.L. et al. Hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis induced by bile duct ligation // Am J Pathol. 2006. – Vol.168, –P.1500–1512.

25. Kisseleva T. et al. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis // J Hepatol. -2006. – Vol.45, – P.429–438.

26. Zeisberg M., Yang C., Martino M. et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition // J Biol Chem. -2007. – Vol.282, – P.23337–23347.

27. Sulkowski M. et al. Rapid fibrosis progression among HIV/ hepatitis C virus-co-infected adults // AIDS. – 2007.– Vol.21. – P.2209-2216.

---

**Відомості про авторів:**

Туманський В.О., д. мед. н., професор, зав. кафедрою патологічної анатомії і судової медицини з основами права ЗДМУ, директор Інституту клінічної патології людини.

Шебеко Ю.О., асистент кафедри патологічної анатомії і судової медицини з основами права ЗДМУ.

**Адреса для листування:**

Туманський Валерій Олександрович, ЗДМУ, пр. Маяковського, 26, м.Запоріжжя, 69035, УКРАЇНА.

Тел.: (061) 233-50-93.

E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua

---