

В.А. Туманский, Ю.А. Шебеко

## Перисинусоидально-центролобулярный фиброз печени: особенности морфогенеза и параметры прогрессии

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** перисинусоидально-центролобулярный фиброз печени, портальная гипертензия.

Изучение морфогенеза фиброза печени у 589 больных хроническим вирусным гепатитом, неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом показало, что при хронических заболеваниях печени может развиваться перисинусоидально-центролобулярный фиброз, который характеризуется коллагенизацией и фиброзом центролобулярных вен и перисинусоидальных пространств 3–2 зоны ацинусов печени при отсутствии либо при слабом фиброзе портальных трактов. Тяжелый перисинусоидально-центролобулярный фиброз проявляется симптомами портальной гипертензии до формирования цирроза печени.

### Перисинусоїдально-центролобулярний фіброз печінки: особливості морфогенезу і параметри прогресії

В.О. Туманський, Ю.О. Шебеко

Вивчення морфогенезу фіброзу печінки у 589 хворих на хронічний вірусний гепатит, неалкогольний і алкогольний стеатогепатит показало, що при хронічних захворюваннях печінки може розвиватись перисинусоїдально-центролобулярний фіброз, що характеризується колагенізацією і фіброзом центролобулярних вен та перисинусоїдальних просторів 3–2 зони ацинусів печінки за відсутності або при слабкому фібрози портальних трактів. Тяжкий перисинусоїдально-центролобулярний фіброз печінки проявляється симптомами портальної гіпертензії до формування цирозу печінки.

**Ключові слова:** перисинусоїдально-центролобулярний фіброз печінки, портальна гіпертензія.**Патологія.** – 2012. – №3 (26). – С. 59–64

### Perisinusoidal-centrolobular liver fibrosis: features of morphogenesis and parameters of progression

V.A. Tumanskiy, Yu.A. Shebeko

The research of morphogenesis of liver fibrosis in 589 patients with chronic viral hepatitis, alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis has shown that perisinusoidal-centrolobular liver fibrosis can develop at chronic liver diseases. This type of liver fibrosis is characterized by collagen deposition and fibrosis in perisinusoidal space of Disse in 3<sup>rd</sup>-2<sup>nd</sup> zones of liver acinus and around centrolobular veins at minimal or absent portal fibrosis. Severe perisinusoidal-central-lobular liver fibrosis is manifested by symptoms of portal hypertension before cirrhosis development.

**Key words:** perisinusoidal-centrolobular liver fibrosis, portal hypertension.**Pathologia.** 2012; №3 (26): 59–64

Хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) и В (ХВГ В), наряду с алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом (СГ), является одной из главных причин развития фиброза печени и его прогрессирования в декомпенсированный цирроз с синдромом портальной гипертензии и другими смертельными осложнениями [1,2,3]. Золотым стандартом определения стадии фиброза является трепанобиопсия печени [4] с использованием полуколичественных градационных систем METAVIR (1994), V. Desmet et al. (1995), P.J. Scheuer et al. (2002), K.G. Ishak et al. (1995), K.P. Batts, J. Ludwig (1996) [5,6,7,8,9]. Эти градации, основанные на устаревшем представлении о развитии фиброза печени из портальных трактов и его прогрессии в цирроз через портально-септальный фиброз, не уделяют должного внимания склеротическим изменениям перисинусоидальных пространств и центролобулярных вен и, тем самым, значительно ограничивают реальную морфологическую оценку фиброза в биоптатах печени. Ранее мы сообщали, что у части больных ХВГ С с симптомами портальной гипертензии морфологически определяется фиброз перисинусоидальных пространств и пространств вокруг центролобулярных вен без существенных из-

менений в портальных трактах [10]. Некоторые авторы в 1990-е годы назвали такой процесс при алкогольном поражении печени перивенулярным синусоидальным фиброзом [11].

#### Цель работы

Изучить морфогенез перисинусоидально-центролобулярного фиброза печени и кликопатоморфологические признаки его прогрессии для применения в биопсийной диагностике.

#### Материалы и методы исследования

Морфогенез перисинусоидально-центролобулярного фиброза печени изучен при комплексном патогистологическом, гистохимическом, иммуногистохимическом исследовании интраоперационных биопсий и трепанобиопсий печени 589 больных ХВГ С, ХВГ В, неуточненным хроническим гепатитом, неалкогольным и алкогольным СГ в возрасте от 18 до 54 лет. Ткань печени фиксировали в забуференном 10% формалине, заливали в парафин, на ротационном микротоме НМ 3600 изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 3–4 мкм. В срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали иммунноклеточную активность в печени: количество внутридолевых очагов иммуно-

клеточного киллинга, интенсивность клеточной инфильтрации перисинусоидальных пространств и портальных трактов, количество и протяженность перипортальных иммуноклеточных «ступенчатых некрозов». В срезах гепатобиоптатов, окрашенных по методу Ван Гизон и Массон-триколор, оценивали локализацию и степень выраженности перисинусоидально-центролобулярного фиброза печени, степень выраженности портального и портально-септального фиброза, а также наличие цирроза печени. Иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител фирмы «ДАКО» (Дания) и системы визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином в парафиновых срезах печени определяли пролиферативную активность клеток (антителами *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1*), активированные  $\alpha$ -SMA+ перисинусоидальные звездчатые клетки (антителами *Mo a-Hu Alpha Smooth Muscle Actin, Clone IA4*), макрофаги Купфера (антителами *Mo a-Hu CD68, Clone PG-M1*), а также накопление коллагена I и IV типа (антителами *Mo a-Hu Collagen IV, Clone CIV 22* и *Mo a-Hu Collagen I, MSX HU-100UG*). Об уровне апоптоза судили по экспрессии каспазы-3 (антитела *Mo a-Hu Caspase Ab-3, Clone 3CSP03*, «Thermo Fisher Scientific Inc.», США).

#### Результаты и их обсуждение

При комплексном клинико-патоморфологическом обследовании 589 больных ХВГ С, ХВГ В, СГ и неуточненным хроническим гепатитом у 186 пациентов в биопсиях печени диагностирован микронодулярный цирроз печени, у 257 больных распознан F1-F2 фиброз печени, у 146 больных в гепатобиоптатах выявлен F3-F2 фиброз печени в градации METAVIR. При патоморфологическом исследовании гепатобиоптатов 146 больных с F3-F2 фиброзом печени у 92 (63,01%) пациентов обнаружен портально-септальный фиброз, у 44 (30,14%) больных определен смешанный портально-перисинусоидальный фиброз без наличия портально-дольковых фиброзных септ, у 10 (6,68%) пациентов диагностирован перисинусоидально-центролобулярный фиброз печени. При клиническом обследовании симптомы портальной гипертензии и печеночной дисфункции выявлены у 109 пациентов: у 73 больных микронодулярным циррозом печени (составивших 39,25% всех больных циррозом) и у 36 больных хроническим гепатитом с F3-F2 фиброзом печени без патоморфологических признаков цирроза (составивших 24,66% больных этой категории). У 73 больных микронодулярным циррозом печени, поступивших для лечения в хирургические гепатоцентры, кроме лабораторных признаков печеночной дисфункции (повышение уровней щелочной фосфатазы, АлТ, тимоловой пробы, билирубина, у некоторых пациентов – умеренная желтуха), выявлены признаки тяжелой портальной гипертензии: асцит, спленомегалия, микронодулярные изменения печени при диагностической лапароскопии, варикозное расширение вен пищевода III–IV степени с угрозой кровотечения из этих сосудов.

В группе 36 больных хроническим гепатитом с F3-F2 фиброзом печени регистрировали повышение уровней щелочной фосфатазы, билирубина, АлТ, тимоловой пробы, а также признаки портальной гипертензии: обнаружена умеренная гепато-спленомегалия при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии, диагностированы варикозное расширение вен пищевода II–III степени и умеренный асцит. В этой группе больных синдром портальной гипертензии развился у 19 больных смешанным F3-F2 портально-перисинусоидальным фиброзом печени без наличия портально-дольковых фиброзных септ, у 11 больных F3 портально-септальным фиброзом печени и у 6 больных тяжелым перисинусоидально-центролобулярным фиброзом печени. При анализе частоты развития портальной гипертензии у пациентов с разным типом фиброза печени оказалось, что синдром портальной гипертензии развился у 60% больных тяжелым перисинусоидально-центролобулярным фиброзом печени, у 43,18% больных смешанным F3-F2 портально-перисинусоидальным фиброзом печени без наличия портально-дольковых фиброзных септ и у 11,95% больных F3 портально-септальным фиброзом печени. Таким образом, наиболее частой причиной портальной гипертензии у больных неуточненным хроническим гепатитом, ХВГ С, ХВГ В и СГ, не имеющих патоморфологических признаков цирроза печени, является перисинусоидально-центролобулярный фиброз и тяжелый смешанный портально-перисинусоидальный фиброз печени без наличия портально-дольковых фиброзных септ.

В связи с тем, что в применяемых сегодня градациях стадий хронического гепатита, основанных на степени выраженности/тяжести фиброза печени [5–9], перисинусоидально-центролобулярный фиброз не учитывается вообще, этот тип фиброза печени, проявляющийся портальной гипертензией, изучен в гепатобиоптатах с применением комплекса гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методик.

При микроскопическом и гистохимическом исследовании установлено, что перисинусоидально-центролобулярный фиброз печени характеризуется значительным фиброзом пространств вокруг центролобулярных вен и перисинусоидальных пространств 3 и 2 зоны ацинусов печени при отсутствии портального фиброза либо при F1-F2 фиброзе портальных трактов без портально-дольковых фиброзных септ. Выраженный перисинусоидально-центролобулярный фиброз проявляется расширением синусоидов и центролобулярных вен. Такой тип фиброза печени наиболее четко диагностируется при окраске парафиновых срезов печени трехцветным методом Массона (рис. 1, 2, цв. вкладка 1), выявляющим фиброз (преимущественно коллаген I типа) и утолщение перисинусоидально-перивенулярных пространств, менее надежно – при окраске по Ван-Гизон, он с трудом распознается в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Проведенные иммуногистохимические исследования биоптатов печени показали, что перисинусоидально-

центролобулярный фиброз отличается значительным увеличением числа активированных  $\alpha$ -SMA-позитивных перисинусоидальных звездчатых клеток фиброгенного типа в 3 и 2 зоне ацинусов печени и вокруг центролобулярных вен (рис. 3, цв. вкладка 1), а также значительным отложением коллагена I и IV типа вокруг центролобулярных вен и в перисинусоидальных пространствах с их утолщением, что позволило назвать этот процесс коллагенизацией перисинусоидальных и перивенулярных пространств долек печени. Такой тип фиброза печени у больных в активной фазе хронического гепатита может сопровождаться слабой или умеренной иммуноклеточной инфильтрацией внутريدольковых синусоидов и портальных трактов, а у больных хроническим гепатитом в неактивной фазе иммуноклеточная инфильтрация синусоидов и портальных трактов отсутствует.

Известно, что ключевым моментом в развитии фиброза печени является активация резидентных фибробластов портальных трактов, а также активация и трансформация перисинусоидальных звездчатых клеток Ито в пролиферирующие миофибробластоподобные клетки, приобретающие фиброгенные и контрактильные свойства [12,13]. Так называемые покоящиеся перисинусоидальные звездчатые клетки Ито, регулирующие обмен ретиноидов, молекулярно-фибрилярную структуру внеклеточного матрикса и тонус синусоидов печени, не различимы при рутинных гистологических окрасках, экспрессируют виментин, десмин и кислый глиофибрилярный протеин (GFAP) [11]. При активации и трансформации в миофибробластоподобные клетки, синтезирующие коллагены I, III, IV типов и ламинин, экспрессируют  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -SMA), который стал общепризнанным маркером в практической диагностике этих клеток.

Если в обычных условиях основным источником новых звездчатых клеток печени являются прогениторные/стволовые овальные клетки в канальцах Геринга, формирующие новые поколения клеток Ито, гепатоцитов и холангиоцитов [11], то, как показали проведенные исследования, прогрессии перисинусоидального фиброза нередко предшествует пролиферация Ki-67-позитивных клеток в перисинусоидальных пространствах печени (рис. 4, цв. вкладка 1). Проведенный иммуногистохимический анализ показал, что не у всех больных с явным перисинусоидально-центролобулярным фиброзом наблюдается деление Ki-67-позитивных перисинусоидальных клеток. Вероятно, в таких случаях популяция перисинусоидальных фиброгенных клеток пополняется за счет эпителиально-мезенхимального перехода в миофибробласты гепатоцитов и холангиоцитов, или за счет циркулирующих в крови  $\text{Col}1(\text{I})^+\text{CD}45^+$  фиброцитов и стволовых мезенхимных клеток, дифференцирующихся в печени в миофибробласты [11–13]. Производные этих клеток составляют в печени гетерогенное семейство звездчатых фибробластоподобных клеток, которые в разных зонах печеночных долек экспрессируют в сочетании с  $\alpha$ -SMA и другие маркеры [15]. В совокупности

с «местными» миофибробластами они обеспечивают избыточный синтез и накопление в перисинусоидальных пространствах коллагена I, III и IV типов, ламинина и фибронектина, а портальные миофибробласты – накопление в портальных трактах коллагена I, III типа и других молекул внеклеточного матрикса [11–15].

Актуальным остается вопрос о начальных стимулах активации перисинусоидальных звездчатых клеток печени. Важную роль в активации и трансформации перисинусоидальных звездчатых клеток Ито в фиброгенные миофибробласты играют инфицированные вирусами или поврежденные гепатоциты, активированные звездчатые клетки Купфера [16], определенный вклад вносят эндотелиальные клетки синусоидов печени и тромбоциты, которые высвобождают целую гамму цитокинов (трансформирующий фактор роста  $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов  $\beta$ , васкулоэндотелиальный фактор роста, моноцитарный хемотаксический пептид 1 и др.), стимулирующих пролиферацию трансформированных звездчатых клеток, а также их фиброгенные, хемотаксические и контрактильные свойства [12,13]. Вирусы гепатита B и C нарушают опосредованный HLA-II иммунный ответ и вызывают оксидативный стресс; активные формы кислорода, источником которых становятся инфицированные гепатоциты и клетки Купфера [17,18], вместе с появляющимися апоптотически измененными гепатоцитами и активированными иммунными клетками стимулируют активацию перисинусоидальных клеток Ито.

Проведенные комплексные патоморфологические и клинично-лабораторные исследования у 589 больных хроническими гепатитами с F1-F3 фиброзом и циррозом печени позволили выделить определенные стадии развития и степень выраженности перисинусоидально-центролобулярного фиброза печени для реальной патоморфологической оценки фиброза в гепатобиоптатах. По степени выраженности перисинусоидально-центролобулярный фиброз печени целесообразно градуировать на слабый F1, умеренный F2 и тяжелый F3 фиброз.

Установлено, что слабый F1 перисинусоидально-центролобулярный фиброз в срезах печени, окрашенных трехцветным методом Массона и по Ван Гизон, характеризуется мозаично распределенным, сегментарным слабым фиброзом перисинусоидальных пространств ориентировочно 10–25% синусоидов 3 зоны ацинусов печени, а также слабым фиброзом центролобулярных вен без фиброза и утолщения портальных трактов. Отмечается слабое фокальное расширение просветов некоторых внутريدольковых синусоидов и центролобулярных вен при обычном количестве перисинусоидальных клеток Ито. При иммуногистохимическом анализе в перисинусоидальных пространствах 10–25% синусоидов 3 зоны ацинусов печени и вокруг центролобулярных вен определяются немногочисленные  $\alpha$ -SMA+ клетки Ито, а также малоинтенсивные сегментарные отложения коллагена IV типа. В неизмененных портальных трак-

тах выявляются одиночные  $\alpha$ -SMA+ миофибробласты и немногочисленные мелкие фрагменты коллагена I и IV типа. Биохимические показатели функции печени у большинства больных в пределах нормальных величин, в некоторых случаях регистрируется повышение уровня аминотрансфераз, обусловленное наличием хронического гепатита.

Умеренный F2 перисинусоидально-центролобулярный фиброз печени в срезах, окрашенных по методу Массон-триколор или по Ван Гизон, характеризуется умеренным фиброзом перисинусоидальных пространств ориентировочно 50% синусоидов 3 и 2 зоны ацинусов печени, умеренным-слабым фиброзом расширенных центролобулярных вен, а также заметным увеличением числа перисинусоидальных клеток. В этих зонах определяется сегментарное расширение просветов значительного числа внутريدольковых синусоидов. В портальных трактах фиброз не определяется либо обнаруживается F1 портальный фиброз без портально-дольковых фиброзных септ. Иммуногистохимическим показателем умеренного перисинусоидально-центролобулярного фиброза печени является отложение коллагена I и IV типа в перисинусоидальных пространствах 3 и 2 зоны, сегментарная облитерация и утолщение части пространств Диссе, наличие в сегментарно расширенных перисинусоидальных пространствах значительного количества SMA-позитивных клеток и немногочисленных Ki-67+ клеток.  $\alpha$ -SMA-позитивные перисинусоидальные клетки обладают свойством сократимости, что, по мнению S. Saab, S.P. Tam, B.N. Tran et al. [19], вызывает развитие резистентности к портальному кровотоку. Возможно, именно этим объясняется сегментарное расширение просветов внутريدольковых синусоидов. Вокруг умеренно расширенных центролобулярных вен определяются  $\alpha$ -SMA+ фиброгенные клетки и их отростки, а также значительные отложения коллагена I и IV типа, создающие микроскопический феномен утолщения стенок центролобулярных вен. У больных обнаруживаются диффузные изменения в печени при ультразвуковом исследовании, а также лабораторные признаки умеренной печеночной дисфункции, обусловленные изменениями активности хронического гепатита.

Тяжелый F3 перисинусоидально-центролобулярный фиброз характеризуется выраженным фиброзом перисинусоидальных пространств 51–90% внутريدольковых синусоидов 3, 2 и 1 зоны ацинусов печени и циркулярным муфтоподобным фиброзом центролобулярных вен на фоне слабого-умеренного F1-F2 фиброза портальных трактов без формирования портально-дольковых соединительнотканых септ и без формирования цирротических псевдодолек (рис. 5, цв. вкладка 2). Характерно значительное утолщение стенок центролобулярных вен и 2–3-кратное расширение их просветов, а также выраженное четко видимое или значительное лакуноподобное расширение большинства внутريدольковых синусоидов 3, 2 и 1 зоны ацинусов печени (рис. 6, 7, цв. вкладка 2). Такого рода изменения выявляются при окраске срезов

печени по Ван Гизон и трехцветным методом Массона, а четко видимое и лакуноподобное расширение внутридольковых синусоидов определяются при окраске гематоксилином и эозином (рис. 7, цв. вкладка 2). При иммуногистохимическом исследовании в зоне муфтоподобного фиброза вокруг центролобулярных вен определяются массивные отложения коллагена I и IV типа, а также множество плотно прилежащих друг к другу  $\alpha$ -SMA-позитивных клеток (рис. 6, цв. вкладка 2). В 3, 2 и 1 зоне ацинусов печени определяется выраженная коллагенизация перисинусоидальных пространств расширенных синусоидов, содержащих значительное число  $\alpha$ -SMA-позитивных клеток (рис. 8, цв. вкладка 2), при очаговой коллагенизации портальных трактов, содержащих небольшое количество  $\alpha$ -SMA-позитивных миофибробластов. Кроме лабораторных признаков умеренной печеночной дисфункции у больных определяются клинично-инструментальные проявления выраженной портальной гипертензии. Очевидно, что формирование грубого муфтоподобного фиброза вокруг центролобулярных вен и субтотального перисинусоидального фиброза ведет к значительному снижению числа функционирующих синусоидов и к ухудшению микроциркуляции в печени, что проявляется развитием портальной гипертензии до формирования цирроза. Изучение аналогичного перивенулярного синусоидального фиброза при алкогольном поражении печени [20, 21] привело авторов к заключению, что сокращение синусоидальной плотности в перивенулярной 3 зоне при обычных размерах ацинусов представляет собой истинную утрату микровазкулярной вместимости печени перед образованием цирротических псевдоузелков.

На основании комплексного патоморфологического исследования интраоперационных биопсий и трепано-биопсий печени больных ХВГ С с перисинусоидально-центролобулярным фиброзом установлено, что прогностическими признаками ближайшей прогрессии перисинусоидально-центролобулярного фиброза в тяжелую форму с развитием портальной гипертензии являются пролиферация Ki-67+ перисинусоидальных клеток, увеличение числа  $\alpha$ -SMA+ клеток в перисинусоидальных пространствах и вокруг центролобулярных вен при низком уровне экспрессии такими клетками фермента апоптотической деградациии каспазы-3. Патоморфологическим эквивалентом стабилизации имеющегося перисинусоидально-центролобулярного фиброза, выявляемого в срезах гепатобиоптатов при окраске по Массон-триколор и по значительной экспрессии коллагена I и IV типа в указанных структурах печени, является экспрессия  $\alpha$ -SMA малочисленными звездчатыми клетками в расширенных перисинусоидальных пространствах и вокруг центролобулярных вен, а также экспрессия каспазы-3 значительным количеством перисинусоидальных клеток, что свидетельствует об их апоптозе и возможном снижении фиброгенеза в печени [22]. S.L. Friedman [13] в 2008 году предположил два потенциальных пути инактивации фиброгенных звезд-

чатых клеток: возвращение к изначальному фенотипу или апоптоз фиброгенных звездчатых клеток. Имеются свидетельства возрастания апоптоза звездчатых клеток при регрессии фиброза печени [23]. Установлено, что апоптозу звездчатых клеток способствует фактор роста нервов, выделяемый гепатоцитами при повреждении печени [24]. Апоптоз звездчатых фиброгенных клеток также активируют NK клетки, которые взаимодействуют с NKG2D или TRAIL рецепторами фиброгенных клеток в присутствии интерферона- $\gamma$  [13]. Именно этим объясняется снижение фиброза печени у больных ХВГ С при лечении гамма-интерфероном [25]. Описана регрессия фиброза печени после антивирусной терапии у больных ХВГ С и ХВГ В [26], а также снижение фиброза печени после антивирусной терапии ламивудином у больных ХВГ В, у которых отмечено снижение уровня в плазме крови HbeAg и ДНК вируса гепатита В, а также снижение в биоптатах печени площади, занятой  $\alpha$ -SMA-позитивными звездчатыми клетками печени и фиброзной тканью [27]. Позитивный эффект антивирусной терапии авторы объясняют снижением фиброгенного влияния на звездчатые клетки гепатотропных вирусов.

В эксперименте получены данные о снижении фиброза печени вследствие разрушения избытка внеклеточного матрикса металлопротеиназами [28], установлено, что MMP-13 секретируют активированные клетки Купфера [29], а MMP-9 могут секретировать сами перисинусоидальные звездчатые клетки [13]. Проведенные исследования экспрессии матричной металлопротеиназы 9 и ее тканевого ингибитора TIMP-1 в печени больных ХВГ С показали, что увеличение иммуноклеточной инфильтрации фиброзно измененной печени стимулирует экспрессию MMP-9 и TIMP-1 не только перисинусоидальными звездчатыми клетками и макрофагами Купфера, но также и гепатоцитами, макрофагами и лимфоцитами портальных и внутريدольковых иммуноклеточных инфильтратов [30]. Однако сложные взаимоотношения между клетками-продуцентами этих ферментов пока не позволили однозначно рекомендовать определение уровней экспрессии MMP-9 и TIMP-1 в качестве прогностических маркеров для оценки течения фиброза в биопсиях печени [22].

#### Выводы

1. Перисинусоидально-центролобулярный фиброз печени характеризуется значительным фиброзом центролобулярных вен и перисинусоидальных пространств 3 и 2 зоны ацинусов печени при отсутствии либо при минимальном фиброзе портальных трактов. Он составляет 6,68% всех случаев F2-F3 фиброза печени у больных неуточненным хроническим гепатитом, ХВГ С, ХВГ В, алкогольным и неалкогольным СГ.

2. В морфогенезе перисинусоидально-центролобулярного фиброза печени важную роль играет пролиферация Ki-67+ перисинусоидальных клеток, увеличение числа трансформированных  $\alpha$ -SMA+ перисинусоидальных клеток, продуцирующих избыток коллагена I и IV типов и других молекул межклеточного

матрикса, накапливающихся в перисинусоидальных пространствах и вокруг центролобулярных вен. У 30,14% больных перисинусоидально-центролобулярный фиброз сочетается с F1-F2 портальным фиброзом печени без наличия без портально-дольковых фиброзных септ.

2. С учетом распространенности перисинусоидально-центролобулярный фиброз печени целесообразно разделить на слабый F1 (слабый фиброз центролобулярных вен и сегментарный перисинусоидальный фиброз 10–25% синусоидов 3 зоны ацинусов печени), умеренный F2 (умеренный-слабый фиброз центролобулярных вен и перисинусоидальный фиброз 26–50% сегментарно расширенных синусоидов 3 и 2 зоны ацинусов печени) и тяжелый F3 (значительный муфтоподобный циркулярный фиброз расширенных центролобулярных вен и перисинусоидальный фиброз 51–90% значительно расширенных синусоидов 3, 2 и 1 зоны ацинусов печени).

3. У 60% больных тяжелым F3 перисинусоидально-центролобулярным фиброзом и у 43,18% больных смешанным F3-F2 портально-перисинусоидальным фиброзом печени без наличия портально-дольковых фиброзных септ, не имеющих патоморфологических признаков цирроза, манифестирует синдром портальной гипертензии.

4. Прогностическими патоморфологическими признаками ближайшей прогрессии перисинусоидально-центролобулярного фиброза печени является пролиферация Ki-67+ клеток в перисинусоидальных пространствах, а также увеличение числа  $\alpha$ -SMA+ клеток в перисинусоидальных пространствах и вокруг центролобулярных вен при низком уровне экспрессии такими клетками каспазы-3. Патоморфологическими признаками стабилизации имеющегося F2-F3 перисинусоидально-центролобулярного фиброза печени является низкий уровень экспрессии  $\alpha$ -SMA и высокий уровень экспрессии каспазы-3 перисинусоидальными клетками.

#### Список литературы

1. *Guidotti L.G.* Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis / *Guidotti L.G., Chisari F.V.* // *Ann. Rev. Pathol.* – 1996. – № . – P. 23–61.
2. *O'Shea R.S.* Alcoholic Liver Disease / *R.S. O'Shea, Sr. Dasarathy, A.J. McCullough* // *Am. J. Gastroenterology.* – 2010. – №105. – P. 14–32.
3. *Brunt E.M.* Nonalcoholic steatohepatitis / *E. M. Brunt* // *Semin. Liver Dis.* – 2004. – №24. – P. 3–20.
4. *Scoazec J. Y.* Liver biopsy: Which role in patient management? / *J.Y. Scoazec* // *Ann. Pathol.* – 2010. – Vol. 30, №6. – P. 464–469.
5. *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.
6. *Desmet V.J.* Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / *V.J. Desmet, M. Gerber, J. M Hoofnagle.* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1995. – Т. 5, №2. – С. 38–45.
7. *Scheuer P. J.* Scoring of chronic hepatitis / *P.J. Scheuer, R.A. Standish, A.P. Dhillon* // *Clin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 6, №2. – P. 335–347.

8. *Ishak K.G.* Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. G. Ishak, Baptista A., Bianchi L. et al. // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22, №6 – P. 696–699.
9. *Batts K.P.* Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting / K. P. Batts, J. Ludwig // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996. – Vol. 19, №12. – P. 1409–1417.
10. *Туманський В.О.* Клініко-морфологічне обґрунтування градації фіброзу печінки в біопсійній практиці / В.О. Туманський, Ю.О. Шебеко // *Патологія.* – 2009. – Т. 6, №2 – С. 64–70.
11. *Burt A.D.* MacSween's Pathology of the Liver (Sixth ED.) / Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. – Churchill Livingstone Elsevier, 2012. – 1020 p.
12. *Friedman S.L.* Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver / S.L. Friedman // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88. – P. 125–172.
13. *Kisseleva T.* Mechanisms of Fibrogenesis / T.Kisseleva, D.A. Brenner // *Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 233. – P. 109–122.
14. *Friedman S.L.* Hepatic fibrosis 2006: report of the Third AASLD Single Topic Conference / S.L. Friedman, D.C. Rockey, D.M. Bissell // *Hepatology* – 2007. – Vol. 45. – P. 242–249.
15. *Bataller R.* Liver Fibrosis / R. Bataller, D.A. Brenner // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, №2. – P. 209–218.
16. *Туманский В.А.* Некоторые молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С / В.А. Туманский, М.А. Шишкин // *Патологія.* – 2006. – Т. 3, №2. – С. 60–66.
17. *Bataller R.* Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells / R. Bataller, Y.H. Paik, J.N.Lindquist [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 529–540.
18. *Ghatak S.* Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice / S. Ghatak, A. Biswas, G. K. Dhali [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 251, №1. – P. 59–69.
19. *Saab S.* Myosin mediates contractile force generation by hepatic stellate cells in response to endothelin-1 / S. Saab, S.P. Tam, B.N. Tran et al. // *J. Biomed. Sci.* – 2002. – Vol. 9. – P. 607–612.
20. *Worner T.M.* Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis / T.M. Worner, C.S. Lieber // *JAMA.* – 1985. – Vol. 254. – P. 627–630.
21. *Vollmar B.* An intravital fluorescence microscopic study of hepatic microvascular and cellular derangements in developing cirrhosis in rats / Vollmar B., Siegmund S., Menger M.D. // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 27. – P. 1544–1553.
22. *Шебеко Ю.О.* Особливості морфогенезу та прогресування фіброзу і цирозу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.О. Шебеко. – Запоріжжя, 2011. – 22 с.
23. *Iredale J.P.* Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury / J.P. Iredale // *Semin. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 21. – P. 427–436.
24. *Oakley F.* Hepatocytes express nerve growth factor during liver injury: evidence for paracrine regulation of hepatic stellate cell apoptosis / F. Oakley, N. Trim, C.M. Constandinou et al. // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1849–1858.
25. *Shiratori Y.* Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy / Y. Shiratori, F. Imazeki, M. Moriyama et al. // *Ann Intern Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 517–524.
26. *Yuen M.F.* Treatment of chronic hepatitis B: evolution over two decades / M.F. Yuen, C.L. Lai // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 26 (Suppl. 1). – P. 138–143.
27. *Kweon Y.O.* Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B / Y.O. Kweon, Z.D. Goodman, J.L. Dienstag et al. // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 35. – P. 749–755.
28. *Iredale J.P.* Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced expression of metalloproteinase inhibitors / J.P. Iredale, R.C. Benyon, J. Pickering et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P. 538–349.
29. *Fallowfield J.A.* Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis / J.A. Fallowfield, M. Mizuno, T.J. Kendall et al. // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 5288–5295.
30. *Шебеко Ю.О.* Характеристика експресії MMP-9 і TIMP-1 при фіброзі і цирозі печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Ю.О. Шебеко // *Патологія.* – 2011. – Т. 8, №2. – С. 111–113.

**Сведения об авторах:**

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.  
Шебеко Ю.А., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 22.10.2012 р.