

ФІБРОЗ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ: СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури)

І. О. Михайлюк, З. Я. Гурик, О. Г. Курик

*Івано-Франківський національний медичний університет,
кафедра патологічної анатомії;*

76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. +380 (342) 52-81-09

Подано сучасні уявлення про патогенез і функціональне значення фіброзу печінки при хронічних гепатитах. Дається характеристика синусоїдальних клітин печінки, що приймають участь в фіброгенезі. Вказується на зв'язок фіброзоутворення з цитокінами і залежність його від апоптозу. Наведено схеми напівкількісної оцінки морфологічних ознак фібротичного процесу при хронічних гепатитах.

Ключові слова: печінка, фіброз, хронічні гепатити.

За останні роки в усьому світі, у тому числі і в Україні, хронічні гепатити є актуальною проблемою охорони здоров'я. Здебільшого це пов'язано з їх великою поширеністю і важкістю перебігу. Так, в Україні захворюваність хронічним гепатитом серед дорослого населення і підлітків складає 52,8 на 100 тисяч, або 3,1% в структурі всіх захворювань органів травлення [20]. Захворювання печінки займають також одне з провідних місць серед причин ранньої непрацездатності і смертності населення.

Відомо, що основними етіологічними чинниками в розвитку хронічної патології печінки є алкоголь і вірусні інфекції. Широка розповсюдженість вірусних та алкогольних гепатитів, можливість хронізації та трансформації в цироз та гепатоцелюлярний рак звертають увагу дослідників на вивчення цієї проблеми [2].

Вивченню алкогольної печінки, а також вірусного гепатиту присвячена значна кількість досліджень вітчизняних та закордонних авторів, основна увага яких концентрується на вивченні морфологічних змін в гепатоцитах [2, 8, 18, 19, 39]. Однак, до цього часу залишається низка дискусійних та мало вивчених питань. Зокрема, остаточно не вивчені міжклітинні взаємовідносини і взаємодії та морфофункціональний стан компонентів сполучної тканини печінки.

Морфологічним субстратом хронічного гепатиту (ХГ) є запальний процес в печінковій тканині з дистрофічними і некротичними змінами гепатоцитів, сполучнотканинним заміщенням некротизованої тканини [5]. Розвиток запального процесу здійснюється за рахунок клітинних елементів сполучної тканини печінки і мігруючих з кров'яного русла клітин периферичної крові. Є підстава вважати, що в патогенезі ХГ важлива роль належить порушенням в системі взаємовідносин цих клітинних популяцій.

Сполучна тканина печінки представлена порталними трактами, які утворюють сполучнотканинний каркас. Строма порталних трактів утворена пучками волокон, які побудовані з колагену I типу та еластичних волокон, вона містить фіброblastи, макрофаги, гістіоцити, поодинокі лімфоцити і поліморфноядерні лейкоцити. Портальні тракти пов'язані з печінковою (глісоною) капсулою, яка складається з колагенових волокон та фіброblastів і покрита шаром мезотеліальних клітин. У воротах печінки сполучна тканина продовжується в глибину органа і розходить у всіх напрямках.

Між печінковими балками розташовуються особливі капіляри – синусоїди, відмежовані синусоїдними клітинами. Відомо, що клітини синусоїда представлені 4 типами: клітини Купфера або зірчасті ретикулоендотеліоцити, ліпоцити або клітини Іто, Pit-клітини, ендотеліоцити.

Синусоїдальні клітини складають 36% всіх клітин печінки, а загальна площа їх плазматичних мембран – 26,5%. При морфометричному вивченні клітин печінкового синусоїда встановлений такий їх склад: ендотеліальні клітини 43-56%, клітини Купфера 21-25%, ліпоцити 11-35% і Pit-клітини 3-8% [17].

Клітинами Купфера (КК), або зірчасті ретикулоендотеліоцити, є одним з особливих варіантів органоспецифічних макрофагів зі всіма властивостями клітин моноцитарного ряду. КК розташовуються між сусідніми ендотеліальними клітинами і забезпечують цілісність ендотеліальної вистілки синусоїдів. Вони здебільшого локалізуються в синусоїдах перипортальних зон, тоді як в центролобулярних зонах кількість їх значно менша. На світлоопичному рівні вони трикутної або неправильної форми і володіють високою пероксидазною і неспецифічною естеразною активністю [17]. Виділено два типи КК: 1) крупні, локалізуються здебільшого в перипортальній зоні, містять велику кількість ферментів і володіють високою фагоцитарною активністю; 2) малі, розташовані переважно в центролобулярних зонах дольок і характеризуються слабкою фагоцитарною активністю.

На ультраструктурному рівні КК мають численні псевдоподії її, які спрямовані у бік як синусоїда, так і гепатоцитів; на зовнішній поверхні їхньої плазмолемі є глікокалікс; для них характерні структурні елементи ендоцитозу – гладкі піноцитарні вакуолі, мікро- і макроцитозні везикули і, нарешті, кільчасті структури, утворені зернистою цитоплазматичною мережею.

Стимуляторами функції КК можуть слугувати малі дози етанолу і печінково-специфічний ліпопротеїн, проте великі дози алкоголю і ацетальдегіду, навпаки, пригнічують її.

У даній час ведуться інтенсивні дослідження секреторної функції КК, яка здійснює кооперативний взаємозв'язок з різними клітинами печінкового синусоїда. Є повідомлення про те, що КК синтезують основні компоненти комплексу, а також інтерферон, лізоцим, інтерлейкіни і простагландини, секретують низькомолекулярний білок, який стимулює

проліферацію ліпоцитів і посилює синтез ліпопротеїдів. Одночасно вони виробляють речовину, що інгібує фібробластстимулюючий чинник.

КК відіграють роль і в колагеногенезі. Відомо, що лімфокіни у ряді випадків стимулюють макрофаги до секреції колагену, тоді як позаклітинний матрикс синтезується різними клітинами – гепатоцитами, ендотеліальними клітинами і ліпоцитами, а деградація цього матриксу здійснюється нейтральною колагеназою, що виділяється, здебільшого тими ж КК [16].

Ендотеліальні клітини є елементами ретикулоендотеліальної системи печінки і складають близько 70% синусоїдальних клітин. Вони мають довгасту форму з овальним гіперхромним ядром, яке випинається в просвіт синусоїда. Довгі відростки ендотеліальних клітин містять численні фенестри розміром 0,1 мкм, крізь які і здійснюються транспортно-обмінні процеси. Між відростками ендотеліальних клітин існують щілини, необхідні для обміну між кров'ю і гепатоцитами. Ендотеліальні клітини також мають і помірно виражену фагоцитарну активність. Проте в цих клітинах в порівнянні з КК значно нижча активність кислотої фосфатази і катепсину D, що виявляються на ультраструктурному рівні меншим вмістом лізосом [17].

Ендотеліальні клітини мають спеціальні рецептори для розпізнавання і захоплення колагену I типу і в 10 разів інтенсивніше в порівнянні з КК фагоцитують його. Аналізуючи значення синусоїдальних клітин в обміні між кров'ю і гепатоцитами, виділяють такі їх функції: 1) транспортно-обмінну з фільтрацією хіломікронів; 2) обмін ліпідів і ліпопротеїнів; 3) ендцитоз глікозаміногліканів і колагену I типу; 4) синтез позаклітинного матриксу; 5) захист гепатоцитів від безпосереднього контакту з чужорідними шкідливими елементами [16].

Ліпоцити – клітини, що накопичують жир, – вперше були описані Ito в 1952 р. Вони розташовуються в периендотеліальному просторі і мають довгі відростки, які проникають глибоко в міжгепатоцитні простори. Характерною відмінною особливістю цих клітин є наявність жирових вакуолей різних розмірів в цитоплазмі. Електронно-мікроскопічне дослідження показало, що ці клітини містять дрібні мітохондрії з світлим матриксом і невеликим числом крист. В цитоплазмі добре розвинений пластинчастий апарат Гольджі. Виявляється незначна кількість зернистої цитоплазматичної мережі з розширеними цистернами, що містять іноді аморфний матеріал, що робить їх схожими на фібробласти [16].

Проліферація ліпоцитів перебуває під контролем спеціального чинника, що утворюється гепатоцитами. Пошкодження печінкових клітин порушує регуляцію цього процесу, і в результаті клітини Ito починають активно розмножуватися. Одночасно з цим встановлено, що ендотеліальні клітини також синтезують чинник, що стимулює ріст фібробластів. Численні дослідження свідчать про важливу роль ліпоцитів в колагеногенезі; фенотипічно вони також схожі на фібробласти [15].

Ліпоцити, перетворюючись в ліпо- і міофібробласти, синтезують колаген I, III, IV типів, а також в невеликій кількості ламінін і фібронек-

тін. У вогнищах некрозу спочатку відбувається активна проліферація ліпоцитів, а потім – їх перетворення у фібробласти [15]. У зв'язку з цим ці клітини розглядають як потенційні фібробласти, які в умовах патології можуть диференціюватися в інший фенотип – ліпофібробласти.

Pit-клітини, або ямкові клітини, розташовуються серед КК і фіксуються в стінці синусоїда за допомогою псевдоподій, які проникають крізь ендотеліальну вистілку і контактують з мікроворсинками гепатоцитів. Pit-клітини мають також безпосередній зв'язок між КК і ендотеліоцитами. Не виключена можливість, що Pit-клітини відносяться до APUD-системи, і їх гранули містять серотонін, який регулює регенерацію гепатоцитів. Було показано, що секреторні гранули містять цитолізину, протеази і глікозаміноглікани [17].

Клітини Купфера, ендотеліоцити, ліпоцити і Pit-клітини локалізуються в різних зонах синусоїда, мають чіткі структурні відмінності, здійснюють захист паренхіми, контролюють регенерацію, імунологічні процеси, особливо протипухлинний імунітет, беруть участь в метаболізмі ліпідів, ліпопротеїдів, білків, біогенних амінів і колагену. Наявний кооперативний взаємозв'язок між ними, з одного боку, і гепатоцитами – з іншого, визначає внутрішньопечінковий гомеостаз.

Одним з етіологічних чинників, що викликають хронічні захворювання печінки, є алкоголь (етанол). Потрапляння алкоголю в печінку призводить до активації систем, що забезпечують його утилізацію [16]. Токсичний ефект продуктів перетворення алкоголю виявляється, насамперед в III зоні печінкових ацинусів [30]. Одночасно із загибеллю гепатоцитів, що спостерігається при цьому, відбувається активація колагенсинтетичної функції фібробластів і ліпоцитів, розвивається фіброз в перивенулярній зоні ацинусів. Оскільки в III зоні печінкових ацинусів розташовуються зрілі клітини печінкової стромы і паренхіми, реплікативний синтез ДНК в яких практично відсутній, порушення їх геному малоймовірні і прогностично безпечні у зв'язку з постійним оновленням клітинних популяцій. Непрямим доказом цього може слугувати особливість клітинних інфільтратів в тканині печінки при алкогольних гепатитах, в яких достатньо гранулоцитів, що відображає адекватну реакцію системи крові на індуковану етанолом загибель гепатоцитів [38].

В останні роки все більшу увагу привертає вивчення процесів фіброгенезу в печінці як результату хронічного гепатиту. Відомо, що сполучна тканина печінки первинно контролюється комплексом взаємодіючих клітин, пов'язаних з печінковим синусоїдом-синусоїдними або непаренхіматозними клітинами [33]. Будь-яке пошкодження печінки супроводжується посиленням фіброгенезу, що веде до незворотнього порушення її структури і функції [29]. В даний час вважається, що при хронічному гепатиті розростання позаклітинного матриксу печінки є основою утворення фіброзу.

У вузькому значенні термін “фіброз печінки” означає утворення в ній волокнистої сполучної тканини. Будучи субстратом для розвитку основних ускладнень цирозу печінки (портальної гіпертензії і печінко-

воклітинної недостатності) і маючи важливе значення для формування клінічних проявів хвороби, фіброз не є самостійним патологічним процесом, а входить до комплексу морфологічних змін при більшості хронічних захворювань печінки.

Фіброз характеризується надмірним розвитком сполучної тканини печінки в результаті повторної чи тривалої дії чинників, що ушкоджують паренхіму печінки. Позаклітинний матрикс печінки в нормі представлений колагеном різних типів і різними неколагеновими компонентами (ламініном, еластином, протеогліканами, фібронектином та ін.). З розвитком фіброзу печінки здебільшого зростає вміст колагену I, V, VI типів, ламініну, еластину, протеогліканів.

Основну роль в продукції сполучної тканини в печінці (позаклітинного матриксу) виконують зірчасті клітини (клітини Іто), які знаходяться в тісному функціональному зв'язку з гепатоцитами і макрофагами печінки (КК). У фізіологічних умовах клітини Іто перебувають у стані спокою і є депо ретіноїдів, за відсутності пошкодження печінки вони секретують протизапальний цитокін інтерлейкін-10, який знижує рівень активності КК.

В основі розвитку фіброзу печінки лежить активація зірчастих клітин. В результаті пошкодження гепатоцитів під дією різних патологічних чинників із зруйнованих гепатоцитів виділяються різні біологічно активні речовини, що включають перекиси і протеази. Ці речовини активують макрофаги печінки, а також ендотелій синусоїдів [31]. Активовані клітини, у свою чергу, починають секретувати біологічно активні речовини, що викликають активацію зірчастих клітин, протизапальні цитокіни – інтерлейкін-1 (IL-1), чинник некрозу пухлини альфа (TNF α), перекиси, оксид азоту, ендотелін, але провідна роль в активації зірчастих клітин належить тромбоцитарному фактору (PDGF), активатору плазминогену, що трансформує фактор росту бета-1 (TGF β 1). Під їх дією зірчасті клітини виходять із стану спокою і зазнають низки перетворень [33].

Перетворення зірчастих клітин відбуваються у декілька етапів. На першому етапі (етапі ініціації) зірчасті клітини під дією перелічених вище продуктів макрофагів і ендотелію, що перебувають у стані спокою, втрачають депо ретіноїдів і починають секретувати TGF β 1 – чинник, який відіграє провідну роль в розвитку подальшої аутоактивації зірчастих клітин. Під його дією вони не тільки продовжують “самоактивуватися”, але і набувають здатності до міграції в ділянки запалення. Наступний етап супроводжується перетворенням зірчастих клітин в міофіброласти – клітини витягнутої форми, які містять фібрили альфа-актину, що додає їм деякої здатності до скорочення [32]. Ці клітини продовжують секретувати TGF β 1, а також здатні до вироблення позаклітинного матриксу печінки. Міофіброласти набувають здатності до активного поділу в ділянках запалення.

За сучасними уявленнями, розвиток фіброзу печінки не можна пояснити тільки надмірним продукуванням компонентів позаклітинного матриксу, ймовірніше воно пов'язане з порушенням рівноваги процесів

утворення і деградації компонентів позаклітинного матриксу [22]. За останні роки докладніше вивчені процеси фіброгенезу, встановлено, що основою утворення фіброзу при хронічному вірусному гепатиті (ХВГ) є розростання позаклітинного матриксу (ПМК) печінки. Позаклітинний матрикс включає колаген, структурні глікопротеїни, протеоглікани і глікозаміноглікани. Проте, посилення синтезу ПМК ще не гарантує настання фіброзу печінки. Для його розвитку необхідно, щоб, з одного боку, посилювався синтез, а, з іншого, – затримувався розпад новоутвореного ПМК.

У деградації ПМК, зокрема його фібрилярних продуктів, важливе значення мають особливі ферменти – металопротеїнази, до яких належать колагенази. Металопротеїнази матриксу (МПМ) – це група ендopeптидаз, що секретується клітинами Купфера, макрофагами інфільтрату, клітинами Іто (фібробластами).

Описано три типи МПМ із специфічною активністю, що функціонують у печінковій тканині: інтерстиціальні колагенази (руйнують колагени типів I і III); желатинази (руйнують колагени типів IV і V, фібрoneктин, еластин і денатуровані колагени); стромелізени (руйнують фібрoneктин, ламінін, колагени типів III, IV, V, пептиди проколагену).

Отже, розростання ПМК залежить від співвідношення між ферментами, що руйнують ПМК, і інгібіторами цих ферментів [36].

Незмінена печінка містить п'ять типів колагену (I, III, IV, V, VI), що продукуються в однаковій кількості. При фіброзі починає переважати той або інший тип колагену, і між ними виникає диспропорція.

Структурні глікопротеїни – ламінін, фібрoneктин – відомі давно, а нещодавно виявлено нідоген-ентактин, ундулін, тенасцин. Ці речовини оточують колагенові волокна, відділяючи цим струму печінки від паренхіми.

Протеоглікани – складні макромолекули, ковалентно пов'язані з полімерами – глікозаміногліканами. Від білкової частини протеогліканів залежать адгезія, міграція, проліферація і дозрівання клітин, що входять у контакт із позаклітинним матриксом. Розрізняють такі глікозаміноглікани: гепарансульфат, дерматансульфат, хондроїтин-4,6-сульфат.

В печінці людини зберігається 70-80% загального запасу вітаміну А. Більша частина його концентрується в клітинах Іто, і тільки невелика частина – у гепатоцитах. Встановлено, що вміст вітаміну А різко зменшується в клітинах Іто при фіброзі печінки, у тому числі спричиненого гепатотропними вірусами. При ушкодженні печінки запускається фіброгенна функція клітин Іто, що перетворюються на колагенопродукуючі одиниці [35]. Доведено, що вітамін А гальмує функцію клітин Іто і пригнічує їхню здатність синтезувати колаген та інші компоненти ПМК у відповідь на ушкодження печінки. Це спонукало випробувати вітаміни в якості антагоніста фіброгенезу. В експерименті вітамін А у великих дозах активно гальмував розвиток фіброзу печінки [37].

У даний час проводяться інтенсивні дослідження причин переведення клітин Іто в режим посиленого фіброгенезу. Величезне значення при цьому надається вивченню властивостей цитокінів [13].

Цитокіни – продукти, що виробляються переважно активізованими клітинами імунної системи, позбавлені специфічності щодо антигенів і є медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній реакції, гемопоезі, запаленні, а також міжсистемних взаємодіях. Цитокіни традиційно розділяють на декілька груп: 1) інтерлейкіни (ІЛ – 1-15) – чинники взаємодії між лейкоцитами; 2) інтерферони (альфа-, бета-, гама-ІФН) – цитокіни з протівірусною активністю; 3) чинники некрозу пухлини (ФНП-альфа, -бета); 4) чинники, що мають колонієстимулюючу дію (КСФ); 5) гемопоетичні цитокіни; 6) хемотаксичні цитокіни.

Межі між цими групами умовні, вони взаємозалежні, утворюють єдину і суцільну систему – цитокінову мережу.

Цитокіни розподіляються за походженням (за типами клітин-продуцентів) на монокіни – продукти моноцитів і макрофагів, до яких близькі продукти стромальних і епітеліальних клітин, і лімфокіни – продукти лімфоцитів. Монокіни визначають першу, загальну, а лімфокіни – другу, антигеноспецифічну, лінії імунного захисту. Перша лінія захисту є фундаментом для будь-яких форм імунної реакції. Активація лімфоцитів пов'язана з їхнім виходом у клітинний цикл. Фізіологічним індуктором цього процесу є антигенна стимуляція, тому в організмі продукування лімфокінів, як правило, супроводиться антигеноспецифічними імунними процесами.

Запалення паренхіми печінки є наслідком цитокіноопосередкованої активації синусоїдальних клітин, експресії ними адгезованих молекул, подальшого локального вивільнення прозапальних цитокінів і мобілізації лейкоцитів, що циркулюють [9]. Головну роль у поширенні паренхіматозного запалення відіграють перисинусоїдальні зірчасті клітини Іто і резидентні кілерні клітини (ріт-клітини).

Активовані запальним процесом клітини Іто самостійно контролюють свою фіброгенну дію за принципом аутокринної регуляції. Вони виробляють такі цитокіни, як ТФР (ТФР-бета-1), інсуліноподібний фактор росту (ІФР-1) і тромбоцитарний фактор росту (ТЦФР). Всі вони посилюють синтез колагену [37].

Фіброгенна функція клітин Іто перебуває також під контролем гепатоцитів. Первинні культури нормальних гепатоцитів гальмують фіброгенну активність клітин Іто.

Т-лімфоцити, що знаходяться в печінці, теж детермінують фіброгенез, особливо при поствірусному цирозі. Вони виробляють фактори росту для клітин Іто. Крім того, вони стимулюють продукування макрофагами цитокінів.

Процеси фіброзу у тканині печінки при ХВГ багато в чому залежать від такого явища, як апоптоз. Апоптоз визначає форму запрограмованої і регульованої смерті клітини, що і супроводжується характерними морфологічними і біохімічними ознаками. Клітини, які піддаються такій запрограмованій смерті, активно реалізують генетично контрольовану програму, спрямовану на власну загибель [1].

Апоптоз бере участь і у фізіологічному відновленні гепатоцитів. Не зважаючи на те, що в нормі апоптоз відтворюється дуже рідко (1:2000), його рівень може бути цілком достатній для регулювання низької мітотичної активності, властивій нормальній печінці [4]. Активізація апоптозу – це стереотипна реакція на різноманітні ушкодження печінки, що призводить до загибелі гепатоцитів, яка за механізмами і морфологічними характеристиками відрізняється від “класичного” некрозу [34]. Завдяки апоптозу з багатоклітинного організму видаляються ушкоджені, що завершили свій життєвий шлях, “небажані” клітини і відбувається це без порушення клітинного мікрооточення. Надзвичайно важлива роль апоптозу у видаленні з тканини клітин із генетичними дефектами ДНК, що запобігає фіксації таких дефектів і утворенню клонів з мутагенними змінами.

Апоптозу піддаються клітини, інфіковані вірусами гепатиту, тим самим забезпечується профілактика їхньої реплікації. При активізації апоптозу різноманітними патологічними процесами відбувається загибель клітин і деструкція тканини [11].

Інгібування апоптозу є причиною гіперплазії тканини печінки без помітного посилення проліферації. При масивному інгібуванні апоптозу виникають умови для посиленого розмноження генетично ушкоджених клітин. При недостатньому апоптозі може відбутися злаякісна трансформація за рахунок зберігання клітин з онкогенними мутаціями, що створює передумови для розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

Морфологічними проявами апоптозу в печінці є тільки Каунсільмена і східчасті некрози [12]. Східчасті некрози в тканині печінки розглядаються як діагностична ознака активності ХВГ і як критерій прогнозу хвороби. Наявність східчастих некрозів характерна для ХВГ.

При вірусному гепатиті апоптоз може бути наслідком прямого впливу вірусу або опосередкованим імунною реакцією. Розвиток апоптозу при проникненні в гепатоцит вірусу варто розглядати як свого роду захисний механізм, оскільки в мертвій клітині реплікація вірусу стає неможливою. Тому деякі властивості вірусів мають антиапоптозне спрямування. Вони пригнічують продукування Р53, послаблюючи апоптоз, інактивують протеази, а також посилюють експресію bcl-2 – сильного інгібітора апоптозу.

Проте, частіше причиною апоптозу при вірусному гепатиті є не пряма цитотоксичність вірусу, а імунна реакція на його антигени, розташовані на інфікованих гепатоцитах, що здійснюється Т-лімфоцитами [28].

Серед механізмів прогресування патологічного процесу при ХВГ В переважають запально-некротичні ураження паренхіми печінки. У переважній кількості хворих найбільша морфологічна активність процесу виявляється на початковій стадії захворювання. Ступінь запальних змін, як правило, пропорційний ступеню фіброзу.

При оцінці перебігу ХГ велика увага надається визначенню ступеня їх морфологічної активності, тобто ступеня важкості запально-некротичного процесу. Запропоновано декілька способів напівкількісної

оцінки морфологічних змін в печінці [24] (табл.1). Найпоширенішим є визначення запропонованого R. G. Knodell і співавт. індексу гістологічної активності (ІГА), перші три групи ознак якого оцінюють окремо-перипортальні і мостовидні некрози, фокальні і лобулярні некрози, інфільтрацію портальних трактів лімфомакрофагальними елементами. Інші автори пропонують окремо оцінювати східчасті і порто-центрально мостовидні некрози третьої зони ацинуса, перивенулярно, як ознаки, що мають різне прогностичне значення.

Не менше значення має оцінка стадії печінкового процесу за гістологічним індексом склерозу (ГІС) (табл.2). Він базується на визначенні ступеня вираженості і локалізації фіброзу і збереження часточкової будови печінки [24].

Існує низка відмінностей між перебігом ХГ В і С. Серед механізмів прогресування ХГ В переважають запально-некротичні пошкодження паренхіми [10]. У більшості хворих на ХГ В найбільша морфологічна активність процесу спостерігається на початковій стадії захворювання, після сероконверсії в “е”-системі запальний процес, зазвичай, малоактивний [3]. При ХГ С прогресуючий фіброз переважає над запальними явищами. Від розширення портальних трактів до формування цирозу печінки ступінь фіброзу в печінці безперервно зростає. Вірус не здатний до інтеграції у геном господаря, але здатний до безперервної реплікації, підтримує слабку, але постійну запальну активність, рівень якої також наростає в процесі захворювання, що призводить до прогресування фіброзу [23]. ХГ С частіше представлений неактивними і малоактивними формами, але при цьому вірогідність розвитку цирозу печінки із збереженням ознак активності велика. Показано також, що при ХГ С низької активності запальний інфільтрат локалізований переважно в портальних трактах, тоді як при ХГ В більш виражений лобулярний компонент. Відмінності між гістологічними проявами ХГ В і ХГ С мають здебільшого кількісний характер, у зв'язку з чим існує інтерес до вивчення клініко-морфологічного перебігу коінфекції з позицій активності печінкового процесу [25].

На даний час вважається, що тканинні структури акумулюють сполучну тканину в процесі неспецифічної репарації пошкоджень [14]. У печінці цей механізм може запускатися і підтримуватися при будь-яких хронічних станах, що ушкоджують нормальну архітекtonіку органу, і зрештою призводити до цирозу. Дисбаланс між фіброзогенезом і фіброзолізісом впливає не тільки на кількість екстрацелюлярного матриксу, але і на його якісний склад. При цьому він стає товстішим, і в ньому накопичується “зрілий” колаген І типу. “Капіляризація” синусоїда (утворення рубцевої тканини в просторі Діссе) порушує проникність гепатоцелюлярної мембрани і постачання в клітину необхідних речовин. Накопичення фіброзної тканини в паренхімі печінки відіграє провідну роль у формуванні цирозу.

Таблиця 1. Оцінка гістологічної активності хронічних гепатитів

Група ознак	Характеристика проявів	P.J.Scheuer	R.G.Knodell і співавт.
Порто-перипортальні некрози	Відсутні	0	0
	Портальний інфільтрат без некрозів	1	
	Незначні східчасті некрози	2	1
	Помірні східчасті некрози, що займають < 50% кола більшості портальних трактів	3	3
	Обширні східчасті некрози, що займають > 50% кола більшості портальних трактів	4	4
	Мостовидні некрози 3+		5
	Мостовидні некрози 4+		6
	Мультилобулярні некрози		10
Лобулярний компонент	Відсутній	0	0
	Запальний інфільтрат усередині часточок, але без некрозів	1	
	Розсіяні фокальні некрози в < 1/3 часточок або вузлів і (або) ацидофільні тільця, балонна дистрофія	2	
	Некрози в 1/3-2/3 часточок або вузлів		1
	Мостовидні некрози	3	3
	Некрози в > 2/3 часточок або вузлів	4	4
Порто-перипортальний запальний інфільтрат	Інфільтрація портальних трактів відсутня		0
	Портальний інфільтрат в < 1/3 трактів		1
	Інфільтрат в 1/3-2/3 портальних трактів		3
	Порто-перипортальний інфільтрат в більш ніж 2/3 трактів		4

Таблиця 2. Оцінка вираженості фіброзу хронічних гепатитів

Характеристика проявів	R.G.Knodell і співавт.	J.Sciot і J.V.Desmet	P.J.Scheuer
Фіброз відсутній	0	0	0
Розширення портальних трактів за рахунок фіброзу	1	1	1
Портопортальні септи > 1	3	2	2
Перипортальні септи	3		2
Портоцентральні септи > 1, архі-тектоніка збережена	3		3
Початкові ознаки порушення долькової будови		3	
Цироз	4	4	4

Раніше передбачалося, що цироз – це результат руйнування існуючої стромы печінки, викликаний некрозом паренхіматозних клітин. В

даний час вважається доведеним, що цироз є наслідком відкладення сформованого колагену [21]. З іншого боку, фіброзна тканина динамічна, і постійно зазнає змін. Існують ензими, які здатні руйнувати білки екстрацелюлярного матриксу. Вважається, що динамічна рівновага між біосинтезом і катаболізмом колагену зазнає суттєвих змін при хронічних гепатитах і цирозах печінки.

При коінфекції ХВГ В і С морфологічна активність хвороби завжди вища, ніж при моноінфекції [26]. ХВГ D – найактивніша форма вірусного ураження печінки.

Лобулярні запально-некротичні зміни при ХВГ (інтралобулярний груповий некроз, місткоподібний некроз, активні септи) розглядаються, у першу чергу, як ознаки швидкого переходу хвороби в цироз печінки. В усіх хворих у разі виявлення на початковому етапі гепатиту згаданих гістологічних змін надалі, як правило, протягом 10 років формується повний цироз печінки.

Таким чином, найчастіше всі варіанти ХВГ завершуються цирозом печінки. Вірусний (постгепатитний, постнекротичний) цироз печінки – це типовий фінал ХВГ [27]

Таким чином, одним з пріоритетних напрямів у вивченні механізмів розвитку ХГ може бути дослідження порушень системи сполучної тканини, обумовлених, здебільшого, пошкодженням патогенними чинниками її клітин, починаючи з комітованих попередників і закінчуючи зрілими формами. Використання сучасних досягнень у вивченні патоморфологічної сполучної тканини буде сприяти вдосконаленню уявлень про її роль в патогенетичних механізмах ХГ і створенню на цій основі нових методів діагностики і лікування цього захворювання.

Література

1. Роль апоптоза гепатоцитов и клеточных факторов его регулирования в прогрессировании хронического гепатита В / Д.Т.Абдурахманов, Е.А.Коган, С.М.Демура, Т.Н.Некрасова, А.Г.Азов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2005. – Т.ХУ, № 2. – С. 42-46.
2. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити (лекція). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 51 с.
3. Апросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В // Архив патологии. – 2001. – Т.63, № 2. – С. 58-61.
4. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос.журнал гастроэнтерол.,гепатол. – 1998. – № 2. – С. 6-10.
5. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – Киев: Блиц-Информ, 1999. – 207 с.
6. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Рос. медицинский журнал. – 2001. – Т.3, № 2. – С. 1-11.
7. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Рос.журн.гастроэнтерол.,гепатол.,колонопроктол. – 1998. – №5. – С. 18-21.

8. Вірстюк Н.Г., Михайлюк І.О., Каленська О.В. Морфологічні особливості змін тканини печінки при алкогольній хворобі печінки на різних стадіях її розвитку // Гал.лікарськ.вісник. – 2003. – Т.10, № 2. – С.41-43.
9. Вірстюк Н.Г. Цитокіни у хворих на алкогольну хворобу печінки // Гастроентерологія: міжвідомч.збірник. – 2001. – Вип.32. – С. 219-224.
10. Вірстюк Н.Г., Михайлюк І.О. Морфологічний стан печінки хворих на хронічний гепатит В і С // Укр.мед.альманах. – 2000. – № 3. – С. 32-35.
11. Галицький В.А. Апоптоз гепатоцитів і патогенез вірусних гепатитів та їх окремих ускладнень // Вирусные гепатиты с параэнтеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – 2001. – С. 93-96
12. Апоптоз гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах / Е.В.Дмитриева, Е.Ю.Москалева, Л.В.Сладкова, А.О.Буеверов и др. // Медицинская иммунология. – 2002. – Т.4, № 2. – С. 235-236.
13. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / А.С.Логинов, Т.М.Царегородцева, М.М.Зотина, Т.И.Серова и др. // Терапевт. архив. – 2001. – № 2. – С. 17-20.
14. Магомедов С., Шипулин В.П. Показатели метаболизма соединительной ткани в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 2. – С. 50-52.
15. Влияние состояния клеток соединительной ткани на патогенез хронических гепатитов / Л.Т.Малая, С.Н.Панчук, О.Я.Бабак О.Я., Г.Д.Фадеевко, Н.И.Яблучанский // Врачебное дело. – 1991. – № 1. – С. 3-9.
16. Маянский Д.Н. Роль стромы печени а патогенезе гепатитов // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 5. – С. 81-88.
17. Мироджов Г.К., Павлов В.Л. Синусоидальные клетки печени: природа, функциональная характеристика и кооперативная взаимосвязь // Архив патологии. – 1991. – Т.53, № 4. – С. 72-76.
18. Мороз Л.В. Морфологічні особливості активності та стадійності хронічного вірусного гепатиту В за даними пункційної біопсії // Буков.мед.вісник. – 2001. – Т.5, № 1-2. – С. 228-230.
19. Мороз Л.В. Морфологічні зміни в печінці при хронічному вірусному гепатиті В на основі аналізу біопсійного матеріалу // Вісник морфології. – 2000. – № 2. – С. 293-294.
20. Нейко Є.М., Скробач Н.В. Гепатити. – Івано-Франківськ, 1999. – 124 с.
21. Роль фактора роста фибробластов в прогрессировании хронических вирусных гепатитов и развитии цирроза печени / Е.М.Нейко, Н.Г.Вірстюк, М.А.Орынчак, В.Е.Нейко // Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.: Материалы Шестой Рос.конф. “Гепатология сегодня”. – Москва, 2001. – Т.ХІ, № 1, Приложение 12. – С. 39.
22. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / И.С.Павлов, Ю.О.Шульпекова, В.Б.Золотаревский, В.Т.Ивашкин // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2005. – Т.ХV, № 2. – С. 13-20.

23. Серов В.В. Сравнительная морфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С // Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол., колонопрокт. – 1999. – №1. – С. 36-40.
24. Серов В.В. Морфологическая верификация хронических вирусного и алкогольного гепатитов // Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол., колонопрокт. – 1998. – № 5. – С. 26-29.
25. Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при хронических вирусных гепатитах В и С // Архив патологии. – 1996. – № 4. – С. 61-64.
26. Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н., Попова И.В. Оценка степени морфологической активности и стадии процесса у больных хроническими заболеваниями печени, обусловленными коинфекцией вирусов гепатитов В, С и/или Д // Архив патологии. – 1998. – С. 37-41.
27. Фадєєнко Г.Д. Типи фіброзування як кінцеві реакції хронічних вірусних гепатитів // Сучасна гастроентерол. і гематологія. – 2000. – № 1. – С. 55-60.
28. Apoptosis of lymphocytes and cytokines in viral hepatitis / M. Orynychak, E. Neiko, N. Virstyuk, V. Neiko // Cytokines in liver injury and repair. Abstracts. – Hannover, 2001. – P. 74.
29. Bhunchet E., Wake K. The portal lobule in rat liver fibrosis: A reevaluation of the liver whit // Hepatol. – 1998. – Vol.27, N 2. – P. 481-487.
30. Denk H., Stumphther C., Zatloural A. Alcoholic liver disease: pathogenesis // Liver Cirrhosis and its development: proceeding of Falk Symposium N 115. – Basel, 1999. – P. 45-47.
31. Experimental and liver fibrogenesis / I. Kovalszky, P. Nagy, B. Szende et al. // Scand J. of Gastroenterol. – 1998. – Vol.33, N 228. – P. 51-55.
32. Fibroblast growth factor 2 and transforming growth factor beta 1 interactions in human liver myofibroblasts / S.Rosenbaum, S. Blazejewski, A.M. Preaux et al. // Gastroenterol. – 1995. – T.109. N 6. – P. 1986-1996.
33. Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis // Liver Cirrhosis and its Development. – Dordrecht-Boston-London: Klumer academic publishers, 2000. – P. 30-39.
34. Hepatocyte apoptjsis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis / S. Natori, C. Rust, L.M. Stadheim et al. // J. Hepatol. – 2001. – Vol.34, N 2. – P. 248-253.
35. Li D., Friedman S.L. Liver fibrogenesis and role of hepatic stellate cells: new instihgts and prospects for therapy // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol.14. – P. 618-633.
36. Molecular mechanisms in the reversible regulation of morphology, proliferation and collagen metabolism in hepatic stellate cells by the threedimensional structure of the extracellular matrix / H. Senoo, K. Jmai, Y. Matano, M. Sato // J. of Gastroenterol. And Hepatol. – 1998. – Vol.13, N 2. – P. 19-32.
37. Role and interaction of connective tissue growth factor with transforming growth factor-beta in persistent fibrosis: a mouse fibrosis model / T. Mori,

- S. Kawara, M. Shinozaki et al. // J. Cell Physiol. – 1999. – Vol.181, N 1. – P. 153-159.
38. Schiff E.R. Hepatitis and alcohol // Hepatol. – 1997. – Vol.29. – P. 39-42.
39. The role of liver Biopsy in Chronic Hepatitis / S. Saaden, G. Cammel, W.D. Carrey et al. // Hepatology. – 2001. – Vol.33, N 1. – P. 196-200.

**LIVER FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS:
THE STATUS OF PROBLEM (the review)**

I. O. Michailyuk, Z. Ya. Gurik, O. G. Kurik

*Ivano-Frankivs'k national medical university,
department of pathological anatomy;*

76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2; ph. +380 (342) 52-81-09

Article submits modern representation of pathogenesis and functional significance of liver fibrosis in chronic hepatitis. The morpho-functional characteristics of liver sinusoidal cells which take part in fibrogenesis are given. The connection of fibrogenesis with cytokines and dependence it's of apoptosis have been shown. The scheme of semiquantitative assessment of fibrosis morphology in chronic hepatitis are given.

Key words: *liver, fibrosis, chronic hepatitis*