

УДК 616.36:616.018.2—018

А. Ф. Блюгер, О. Я. Карташова

## ЗНАЧЕНИЕ ФИБРОЗА В ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

При многих острых и хронических заболеваниях печени наблюдается избыточное количество соединительной ткани, что обозначают термином фиброз печени (ФП). ФП возникает в результате коллапса предсуществующей стромы, неофиброгенеза, нарушения синтеза и распада коллагена. Этиология ФП очень полиморфна, по существу все факторы, вызывающие поражение печени, имеют значение и в генезе ФП. Пато- и морфогенез ФП изучен недостаточно. Установлена ведущая роль фибробластов, липоцитов и других мезенхимогенных клеток в продукции волокон соединительной ткани. Усиленный неофиброгенез наблюдается при повреждении гепатоцитов, при воспалении, при пролиферации желчных протоков [2, 6, 16].

Современными морфологическими методами исследованы 1020 биоптатов печени от больных острыми и хроническими заболеваниями печени и 500 кусочков печени от экспериментальных животных с различной патологией печени.

Результаты наших исследований показывают, что ФП может наблюдаться как внутри печеночной дольки (в ее центральной или периферической зоне в области некроза паренхимы, вокруг гепатоцитов, макрофагов и печеночной вены, по ходу синусоидов), так и в порталном поле (диффузно, перидуктально или перипортально), в ряде случаев образуются соединительнотканые перегородки (септы), соединяющие центральные и периферические отделы долек и содержащие сосуды (мы различаем центро-центральные, центро-портальные и порто-портальные септы), что ведет к расчленению структурно-функциональной единицы печени, с перестройкой микроархитектоники и нарушением микроциркуляции. Частота ФП и его преимущественная локализация широко колеблются при патологии печени различного генеза.

По данным литературы, очаговый внутридольковый ФП наблюдается в основном при остром гепатите вирусной и токсической природы [2, 8, 14, 15]. По данным нашего исследования, он обнаружен у 23 % больных вирусным, у 13 % больных медикаментозным гепатитом и у отдельных больных при заболевании желчных путей, а также при остром вирусном гепатите в эксперименте. Анализ клинического и экспериментального материала в динамике показывает, что внутридольковый очаговый ФП является обратимым процессом, он не сопровождается нарушением функции органа, не ведет к клинической манифестиации и может долго определяться в качестве остаточного фиброза, что обнаружено нами при исследовании биоптатов печени у 7 % реконвалесцентов вирусного гепатита.

Внутридольковая локализация ФП вокруг центральной вены обнаружена нами у 35 % больных острым алкогольным гепатитом (ОАГ), у 13 % больных циррозом печени (ЦП) и у 8 % больных хроническим гепатитом (ХГ), где нельзя исключить алкогольную этиологию. По данным литературы, этот тип ФП характерен для хронического алкоголизма, возникает в результате центрального гиалинового некроза [13] и является ключевым звеном в возникновении портальной гипертензии еще задолго до формирования ЦП [16, 17]. Авторы полагают, что ФП при хроническом алкоголизме возникает не только в результате гибели паренхимы, но и вследствие стимулирующего действия алкоголя на фиброгенез. При алкогольном повреждении печени в экспе-

рименте у крыс альных клеток, являющихся верлярный ФП обн. лым крысам, о че

В перилических рицеллюлярный охватывают отде ФП обнаружен в активным гепати. дователи [7, 10, признак является гепатоциты, отгра деструкции и пог. Можно полагать, ния и прогноза Х.

Внутри печени располагаются вд завершается фор синусоидов). Пер больных ОАГ, а где можно предпо нусоидов ведет к кульяцию в печено пространством Ди лорода и питатель

Такие изменения замедляют и проно задерживают к что показано нами

Диффузный ф до  $10800 \pm 830$  мк высокая активность тальных полей обн ОАГ (что связано левании желчевыво ных ОВГ (преиму ружен у всех живо та или длительном гепатита соедините слабо окрашивается хронических пораж ткань, богатая зре гликозаминогликанс поражениях печени нарушения функции в качестве «космети ных полей при хро тальной вены и раз синусоидального бл

Преимуществен дольковых желчных при обструкции вне ских формах ОВГ и том, а также при д менте. Активный ф щим действием ком поступающих вperi соединительной ткан

рименте у крыс мы наблюдали активацию и пролиферацию эндотелиальных клеток, увеличенное количество фибробластов и липоцитов, являющихся вероятно предшественниками фибробластов. Центролобулярный ФП обнаружен нами при парентеральном введении  $CCl_4$  белым крысам, о чем сообщают и другие исследователи [9].

В периферической зоне печеночной дольки часто наблюдается перицеллюлярный фиброз, при котором волокна соединительной ткани охватывают отдельные печеночные клетки и их группы. Такой тип ФП обнаружен нами в биоптатах печени больных ОАГ, хроническим активным гепатитом (ХАГ) и ЦП. Об этом сообщают и другие исследователи [7, 10, 16]. Полагают, что именно этот морфологический признак является диагностическим для ХАГ [12]. Такие замурованные гепатоциты, ограниченные от системы кровоснабжения, подвергаются деструкции и погибают, что сказывается на функции органа в целом. Можно полагать, что этот признак имеет значение для оценки течения и прогноза ХАГ.

Внутри печеночной дольки пучки коллагеновых волокон иногда располагаются вдоль гепатоцитов по ходу печеночных синусоидов, что завершается формированием базальной мембранны (капилляризация синусоидов). Перисинусоидальный фиброз обнаружен нами у 35 % больных ОАГ, а также у больных жировым гепатозом (ЖГ), ХГ и ЦП, где можно предполагать алкогольную этиологию. Капилляризация синусоидов ведет к перестройке сосудистого русла, нарушает микроциркуляцию в печеночной дольке, нарушает обмен между синусоидом и пространством Диссе, а следовательно, лишает печеночные клетки кислорода и питательных веществ.

Такие изменения ведут не только к альтерации гепатоцитов, но замедляют и процессы регенерации печеночных клеток (а следовательно задерживают клиническое выздоровление, удлиняют сроки болезни), что показано нами ранее [3, 4].

Диффузный фиброз портального тракта увеличивает его площадь до  $10800 \pm 830 \text{ мкм}^2$ , в очагах клеточной инфильтрации обнаружена высокая активность тканевых оксидо-редуктаз и гидролаз. Фиброз портальных полей обнаружен у всех больных ХГ и ЦП, у 78 % больных ОАГ (что связано с хроническим фоном), у 36 % больных при заболевании желчевыводящих путей, у 34 % больных ЖГ и у 20 % больных ОВГ (преимущественно тип B). Фиброз портальных полей обнаружен у всех животных при длительном введении гепатотропного агента или длительном нарушении оттока желчи. Если в случаях острого гепатита соединительная ткань портальных полей является молодой, слабо окрашивается альциановым синим и реактивом Шиффа, то при хронических поражениях — это грубо волокнистая соединительная ткань, богатая зрелым коллагеном, содержащая большое количество гликозаминогликанов. Слабый фиброз портальных полей при острых поражениях печени является обратимым процессом, не влечет за собою нарушения функции органа и может оставаться после выздоровления в качестве «косметического» дефекта. Значительный фиброз портальных полей при хроническом поражении ведет к сдавлению ветвей портальной вены и развитию портальной гипертензии в результате пре-синусоидального блока [8, 15].

Преимущественное развитие соединительной ткани вокруг междольковых желчных протоков (перидуктальный ФП) обнаружено нами при обструкции внепеченочных желчных протоков, при холестатических формах ОВГ и ОАГ, при ХГ и ЦП с холестатическим компонентом, а также при длительном нарушении желчеотделения в эксперименте. Активный фиброгенез в этих случаях обусловлен раздражающим действием компонентов желчи (прежде всего желчных кислот), поступающих в перидуктальную клетчатку [5]. Массивное разрастание соединительной ткани при длительном нарушении оттока желчи ведет

к формированию вторичного билиарного цирроза. Фиброзная облитерация междольковых желчных протоков с пролиферацией дуктул, с перидуктулярным неофиброгенезом обнаружена нами при первичном билиарном циррозе и при введении литохолевой кислоты кроликам в эксперименте, что описано в литературе [11].

При некоторых поражениях печени процессы фиброза выходят за пределы портального поля, пучки соединительной ткани проникают в перипортальную паренхиму, что придает им звездчатую форму и увеличивает размеры до  $14000 \pm 450$  мкм<sup>2</sup>, развивается перипортальный ФП. Этот тип ФП закономерный для больных ХАГ, ЦП и ОАГ на хроническом фоне, и длительной внепеченочной обструкции, он обнаружен нами у отдельных больных ОВГ. Следует иметь в виду, что при ОВГ клеточный инфильтрат проникает за границу неизмененного (или слабо фиброзированного) портального поля и оттесняет паренхиму; при ХАГ воспалительный инфильтрат находится в грубо фиброзированном портальном поле и повреждает перипортальную паренхиму, о чем говорят картины агрессивного эмпериболеза. При ХАГ в отличие от хронического персистирующего гепатита (ХПГ), соединительная ткань очень грубая, граница с паренхимой нечеткая, в клеточном инфильтрате преобладают плазматические клетки и фибробласты, закономерны картины ступенчатого некроза. Об этом сообщают и другие исследователи [1, 7, 10, 12]. Ступенчатый некроз паренхимы и перипортальный фиброз приводят к клинической манифестации болезни и имеют значение в оценке прогноза болезни, указывая на ее прогредиентность. Некроз перипортальной паренхимы с коллапсом стромы и активным фибронеогенезом обнаружен нами при пероральном введении аллилового спирта белым крысам. Активный фиброгенез в этой зоне сопровождается высокой активностью тканевых оксидо-редуктаз и гидролаз.

Иногда в препаратах печени видны соединительнотканые перегородки (септы), соединяющие центральные и периферические зоны печеночных долек, возникающие в результате коллапса предсуществующей стромы (пассивные септы) или в результате активного неофиброгенеза (активные септы). Полагают, что активные септы всегда возникают в перипортальной зоне, а пассивные — в центробулярной зоне первичного некроза паренхимы, затем они смыкаются [1]. Образование пассивных септ мы наблюдали в 5 % больных ОВГ тип B. Септальный ФП нарушает микроархитектонику органа, он обнаружен нами у всех больных ЦП, является характерным для больных ХАГ и ОАГ на хроническом фоне, хорошо моделируется при длительном введении аллилового спирта экспериментальным животным. Септальный ФП имеет существенное значение, т. к. не только приводит к нарушению микроархитектоники и формированию ЦП, но сопровождается выраженным нарушением микроциркуляции, поскольку в септах содержатся кровеносные сосуды — анастомозы между афферентной и эффеरентной системами печеночной дольки. Нарушение микроциркуляции в печеночной дольке имеет неблагоприятное значение: 1) уменьшение эффективного кровотока в дольке с уменьшением поступления крови и питательных веществ в паренхиму, что ведет к ишемии и дистрофии и нарушению регенерации гепатоцитов; 2) значительно страдает функция детоксикации, т. к. портальная кровь минует паренхиму и поступает в большой круг кровообращения; 3) возникает гидростатический эффект, поскольку кровь идет по более коротким и узким сосудам, что приводит к развитию портальной гипертензии в результате перисинусоидального блока; 4) анастомозы между веточками портальной вены и печеночной артерии в септах также ведут к портальной гипертензии.

Таким образом, проведенное нами клинико-экспериментальное исследование показало особенности ФП, его значение в диагностике и

клиническом проявлении ноза. Многие вопросы эти даются в дальнейшем ис-

A. F. B.I

FIBROSIS SJG

Up-to-date morphological biopsies from 1020 patients with experimental animals with different disease in the liver is observed as calcification of the liver fibrosis and in the clinical picture and experience its significance in diagnosis and prediction estimate.

Department of Infectious Disease  
Medical Institute, Riga

1. Безпрозванный Б. К., Потек та.—В кн.: Тр. 4-го Всерос с. 77—85.
  2. Блюгер А. Ф., Карташова О новы гепатологии. Рига, 1975
  3. Блюгер А. Ф., Карташова С нияя печени.—Успехи гепато.
  4. Карташова О. Я., Залцмане некоторых заболеваниях пече-
  5. Карташова О. Я., Максимове натне, 1979. 116 с.
  6. Костырев О. А., Борисова Г. при экспериментальном цирро
  7. Логинов А. С., Арун Л. И. диагностики хронических заб
  8. Мансуров Х. Х., Кутчак С. І
  9. Саркисов Д. С., Рубецкой Л. чени. М.: Медицина, 1965. 156
  0. Серов В. В., Дрозд Т. Н., Ле морфология, дифференциальная
  1. Baggenstoss A. Morphological and management of cirrhosis.-
  2. Bianchi L., De Groot J., Des Lancet, 1977, 11, N 8044, p. 914
  3. Edmondson H., Peters R., Rey cocholic.—Ann. Intern. Med., 19
  4. Ishak K. G. Light microscopic 1976, 65, N 5, p. 787—827.
  5. Popper H. Hepatic fibrosis at N 9—10, p. 281—288.
  6. Popper H. Kent G. Fibrosis in N 3, p. 315—331.
  7. Thaler H. Die Alkoholhepatitis.—

кафедра инфекционных болезней  
ижского медицинского института

ная облитерирующая обтуру, с первичном тромбикам в

выходят за проникают о форму и портальный и ОАГ на, он обнаружу, что при эпидемии (или паренхиму; фиброзированную паренхиму, о в отличие инфекционной почном инфильтрации, законочные и другие ми и периболезни и прогредиентом и актом введении в этой зоне продуктаз и

енные перенесенные зоны исца пределе активизирующие септы в центролобные смыкаются пильных ОВГ на, он обнаруживает больных при длительным. Септический приводит к сопровождению в септическим афферентные микротромбы значение: расширением постепенно ведет к ишемии; 2) значительное кровь мицелии; 3) возникновение коротким пертензии в между веточками же ведут к

портальное ис-  
агностике и

клиническом проявлении заболевания, в оценке его течения и прогноза. Многие вопросы этой проблемы еще являются спорными и нуждаются в дальнейшем исследовании.

A. F. Blyuger, O. Ya. Kartashova

### FIBROSIS SIGNIFICANCE IN LIVER PATHOLOGY

#### Summary

Up-to-date morphological methods were used to study connective tissue in liver biopsies from 1020 patients with various acute and chronic diseases and from 500 experimental animals with different pathology. A redundant amount of the connective tissue in the liver is observed as intralobular, portal and septal fibrosis. Preferential localization of the liver fibrosis and its frequency are different with the various liver lesions in the clinical picture and experiment. Liver fibrosis is discussed from the standpoint of its significance in diagnosis and clinical manifestation of liver diseases, their course and prediction estimate.

Department of Infectious Diseases,  
Medical Institute, Riga

#### Список литературы

- Безпрозванный Б. К., Потекаева М. А. Морфогенез хронического активного гепатита.— В кн.: Тр. 4-го Всерос. съезда терапевтов. Ленинград, 1976 г. Л., 1979. с. 77—85.
- Блюгер А. Ф., Карташова О. Я. Структура и общая патология печени.— В кн.: Основы гепатологии. Рига, 1975. с. 14—43.
- Блюгер А. Ф., Карташова О. Я. Репаративные процессы при некоторых заболеваниях печени.— Успехи гепатологии, 1977, № 6, с. 120—132.
- Карташова О. Я., Залцмане В. К., Салдава Л. А. и др. Изменения синусоидов при некоторых заболеваниях печени.— Арх. патологии, 1974, № 8, с. 40—46.
- Карташова О. Я., Максимова Л. А. Функциональная морфология печени. Рига: Зинаитне, 1979. 116 с.
- Костырев О. А., Борисова Г. И. Синусоидальные клетки печени крысы в норме и при экспериментальном циррозе.— Арх. патологии, 1968, № 1, с. 27—31.
- Логинов А. С., Аруин Л. И. Возможности и ограничения метода морфологической диагностики хронических заболеваний печени.— Терапевт. арх., 1980, № 2, с. 3—8.
- Мансуров Х. Х., Кутчак С. Н. Биопсия печени. Душанбе: Дониш, 1964. 215 с.
- Саркисов Д. С., Рубецкой Л. С. Пути восстановления цирротически измененной печени. М.: Медицина, 1965. 156 с.
- Серов В. В., Дрозд Т. Н., Лебедев С. П. Гепатит, циррозы печени (классификация, морфология, дифференциальная диагностика).— Арх. патологии, 1979, № 4, с. 3—14.
- Baggensloss A. Morphological features: their usefulness in the diagnosis, prognosis and management of cirrhosis.— Clinics in Gastroenterol., 1975, 4, N 2, p. 227—246.
- Bianchi L., De Groot J., Desmet V. et al. Acute and chronic hepatitis revisited.— Lancet, 1977, 11, N 8044, p. 914—919.
- Edmondson H., Peters R., Reynolds T. Sclerosing hyalin necrosis of the chronic alcoholic.— Ann. Intern. Med., 1963, 59, N 6, p. 646—673.
- Ishak K. G. Light microscopic morphology of viral hepatitis.— Amer. J. Clin. Pathol., 1976, 65, N 5, p. 787—827.
- Popper H. Hepatic fibrosis and chronicity of liver disease.— Pan. Med., 1976, 18, N 9—10, p. 281—288.
- Popper H., Kent G. Fibrosis in chronic disease.— Clinics in Gastroenterol., 1975, 4, N 3, p. 315—331.
- Thaler H. Die Alkoholhepatitis.— Internist, 1979, 20, N 4, S. 179—184.

Кафедра инфекционных болезней  
Рижского медицинского института

Поступила в редакцию  
4.XI 1980 г.