



УДК 616.36-036.8+616.149-008/528+636.3



СТЕПАНОВ Ю.М., ГАЙДАР Ю.А., ДІДЕНКО В.І., АРЖАНОВА Г.Ю.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

КАРІОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОЦИТІВ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ФІБРОЗУВАННЯ ТА ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

Резюме. Обстежені 33 хворі, у двох випадках у біопсійному матеріалі були відсутні ознаки фіброзування печінки, 10 з обстежених мали стадію фіброзу F1, 10 — F2, 6 — F3 і 5 — F4 за шкалою METAVIR. Вимірювали площу ядер гепатоцитів, розраховували коефіцієнт ядерно-цитоплазматичного відношення, коефіцієнт еліптичності та фактор деформації ядер гепатоцитів.

Кореляційний зв'язок між каріометричними параметрами гепатоцитів відображає субклітинний механізм порушення при хронічних дифузних захворюваннях печінки на різних стадіях прояву портальної гіпертензії та фіброзування печінки. Виявлена кореляційна залежність збільшення діаметра синусоїдів із прогресуванням проявів портальної гіпертензії.

Ключові слова: хронічні дифузні захворювання печінки, каріометричні показники гепатоцитів, ядерно-цитоплазматичне відношення, портальна гіпертензія.

Загальні причини виникнення та розвитку хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) давно відомі. Це і вірусні гепатити, і зловживання алкоголем, і порушення обміну речовин. Усі ці причини призводять до пошкодження гепатоцитів, наслідком чого може бути фіброз печінки, цироз та/або гепатоцелюлярна карцинома [3]. Захворювання печінки є одним з провідних причин збільшення смертності в багатьох країнах. Точна оцінка тяжкості захворювання має велике значення для планування лікування та прогнозування результатів.

Морфологічне дослідження біоптатів печінки при ХДЗП дозволяє відповісти на численні питання, пов'язані з етіологією, прогнозом, активністю процесу й тяжкістю ураження печінки. Серед існуючих оціночних морфологічних класифікацій зазвичай використовують якісне і напівкількісне дослідження, для якого характерний певний елемент суб'єктивізму [1].

Якщо морфологічна картина хронічних вірусних гепатитів із відмінними гістоморфологічними ознаками етіологічних варіантів описана багатьма авторами

[7–9], то робіт, присвячених кількісному аналізу гістологічної картини на матеріалі пункційних біопсій печінки, недостатньо [1, 2]. Одним із перспективних напрямків є використання кількісних критеріїв для диференціальної діагностики захворювань [4], що повною мірою стосується й ХДЗП, оскільки основні паренхіматозні структури і стромальні елементи мають досить високу специфічність змін як при ізольованому їх вивченні, так і при аналізі міжклітинних кооперацій. У зв'язку з цим пошук комплексних і математично обґрунтованих критеріїв діагностики доклінічних форм, стадії і ступеня активності хронічних гепатитів є вкрай актуальним [6].

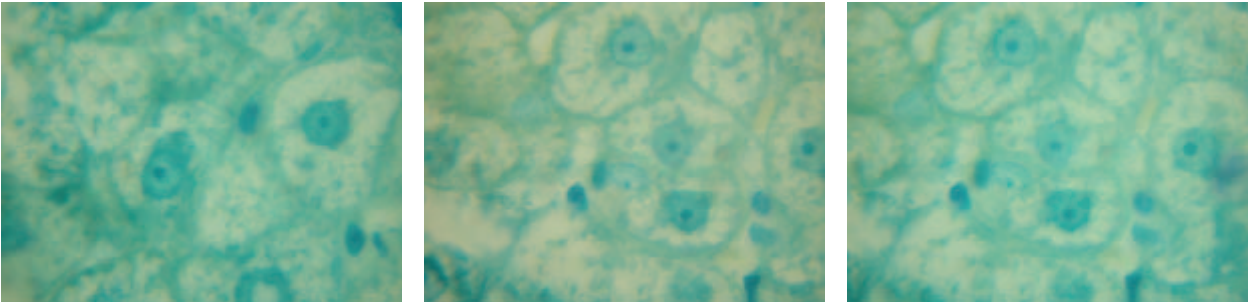
Мета дослідження — проаналізувати взаємозв'язок між каріометричними показниками гепатоцитів та

© Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Діденко В.І.,
Аржанова Г.Ю., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Протокол гістологічних досліджень печінки на напівтонких зрізах

П.І.П.		Маркування:		Дата:	
Клінічний діагноз:					
Стадія фіброзу	F0 — балочну та часточкову будову не порушено.				
	F1 — фіброз охоплює портальні тракти, починається капіляризація синусоїдів.				
	F2 — розширення портальних трактів, поодинокі порто-портальні септи.				
	F3 — чимало порто-портальних та порто-центральных септ (прецироз).				
	F4 — цироз печінки.				
					
Зміни в портальних трактах (у 5 послідовних ВПЗ при зб. 1000):					
— стан зірчастих клітин (кількість, що спостерігається)					
— загальний об'єм жирових крапель у зірчастих клітинах (мкм ²)					
— наявність лімфатичних фолікулів		Так		Ні	
— ступінь вираженості лімфатичного інфільтрату		0	1	2	3
Зміни в часточках:					
— стан синусоїдів		капіляризація		капіляризація відсутня	
— діаметр синусоїдів (мкм)					
— перисинусоїдальний простір Діссе		повноцінно виявляється		не виявляється	
— стан ендотеліальних клітин у синусоїдах (дистрофія)		0	1	2	3
— адгезія лейкоцитів у синусоїдах		Так		Ні	
— адгезія лімфоцитів у синусоїдах		Так		Ні	
Морфометрична оцінка гепатоцитів:					
Кариометрія гепатоцитів		Площа ядер гепатоцитів (мкм ²)			
		Площа цитоплазми гепатоцитів (мкм ²)			
		ЯЦВ			
		Коефіцієнт еліптичності ядер			
		Фактор деформації ядер			
Дистрофія гепатоцитів		Так		Ні	

Висновок:

**Зав. лабораторії патоморфології д.м.н. Ю.А. Гайдар
М.н.с. лабораторії патоморфології Г.Ю. Аржанова**

прогресуванням фіброзу й портальною гіпертензією (ПГ).

Матеріали і методи

У дослідженнях використовувався біопсійний матеріал печінки від 33 хворих, які проходили лікування у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Результати досліджень були розподілені за двома принципами: залежно від прогресування фіброзу та від прогресування портальної гіпертензії. Залежно від прогресування фіброзу за шкалою METAVIR: у двох випадках у біопсійному матеріалі були відсутні ознаки фіброзування печінки, 10 з обстежених мали стадію фіброзу F1, 10 — F2, 5 — F3 і в 5 діагностували цироз печінки (F4). Залежно від установлення проявів портальної гіпертензії печінки: до першої групи (з відсутністю проявів ПГ) увійшли 3 пацієнти, до другої (із субклінічними проявами ПГ) — 17, до третьої (із клінічними проявами ПГ) — 5 і до четвертої (із вираженими проявами ПГ) — 8. Біопсійний матеріал фіксували в 1,25% глутаровому альдегіді й постфіксували в 1% OsO₄. Із сформованих епон-аралдитних блоків отримували напівтонкі зрізи (0,5 мкм), які забарвлювали толуїдиновим синім. Комп'ютерну каріометрію проводили за допомогою програми Image Pro Plus 6.0. Вимірювали площу ядер гепатоцитів, розраховували коефіцієнт ядерно-цитоплазматичного відношення (ЯЦВ), коефіцієнт еліптичності та фактор деформації ядер гепатоцитів. Для проведення досліджень у лабораторії патоморфології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» був розроблений протокол досліджень, з огляду на який були проведені наші розрахунки.

Обробка отриманих даних проводилась за допомогою статистичного пакета SPSS 13.0.

Результати і обговорення

Вимірювання діаметра синусоїдів у хворих на ХДЗП показало, що він коливається в межах від 3,13 до 12,27 мкм. Варто відзначити, що з подальшим розвитком ХДЗП, починаючи вже з першої стадії (F1), діаметр синусоїдів поступово мав тенденцію до зменшення. Так, якщо для F1 діаметр синусоїдів становив (6,19 ± 0,79) мкм, а його медіана становила 4,74

(4,35; 8,12) мкм, то для F2 ці показники дорівнювали (5,55 ± 0,54) мкм і 4,94 (4,4; 6,62) мкм, а для F3 — (4,95 ± 0,41) мкм та 4,67 (4,27; 5,27) мкм відповідно. Проте привертає увагу значне збільшення розмірів діаметра синусоїдів на останній стадії захворювання (F4) при встановленому діагнозі цирозу печінки, який досягає (11,02 ± 1,12) мкм, медіана 11,98 (8,77; 12,8) мкм (рис. 1).

Площа гепатоцита мала тенденцію до зниження з розвитком фібротичних змін у печінці. Так, на стадії F1 середня площа гепатоцита становила (285,19 ± 19,37) мкм², на стадії F2 — (244,96 ± 23,04) мкм², у пацієнтів із передциротичною стадією F3 відмічалось різке збільшення цього параметра — (315,00 ± 27,60) мкм², а от на стадії цирозу (F4), спостерігалось різке зменшення — (247,44,00 ± 16,12) мкм² (рис. 2А).

Площа ядер гепатоцитів за наявності перших ознак фіброзу (F1) дорівнювала (31,83 ± 2,15) мкм². При більш виражених стадіях фіброзу F2 та F3 площа ядер гепатоцитів мала незначні коливання: (30,93 ± 2,49) та (31,52 ± 2,61) мкм² відповідно. Цироз печінки характеризувався вираженим зменшенням середньої площі ядер гепатоцитів, яка становила (23,27 ± 1,23) мкм² (рис. 2Б).

Коефіцієнт еліптичності ядер гепатоцитів поступово зменшувався з розвитком фібротичних змін. Так, на перших стадіях (F1, F2) фіброзу цей показник становив (0,85 ± 0,01), а на останніх стадіях зменшувався до (0,82 ± 0,04) — F3 та (0,80 ± 0,03) — F4. Статистичні розрахунки виявили сильний обернений кореляційний зв'язок між коефіцієнтом еліптичності ядер гепатоцитів і стадією фіброзу ($r = -0,384, p \leq 0,01$). Фактор деформації ядра гепатоцита також показав вірогідне зниження залежно від розвитку фіброзу ($r = -0,498, p \leq 0,05$). Так, при F1 він дорівнював (0,84 ± 0,01), при F2 — (0,83 ± 0,01), при F3 — (0,80 ± 0,03) і на стадії цирозу (F4) спостерігалось різке зниження — (0,75 ± 0,02) (рис. 3).

Зміни ЯЦВ мали хвилеподібну динаміку. Так, при стадії F1 ЯЦВ дорівнювало (0,14 ± 0,01), при F2 — (0,15 ± 0,01), при F3 — (0,11 ± 0,01), стадія цирозу (F4) характеризувалась показником (0,12 ± 0,01) (рис. 4).

Також була виявлена кореляційна залежність збільшення діаметра синусоїдів ($r = 0,39, p \leq 0,01$) і посилення проявів ПГ. Так, за відсутності проявів ПГ (перша група) діаметр синусоїдів становив (5,46 ± 1,33) мкм, а медіана становила 4,35 (3,92; 8,12) мкм; у другій гру-

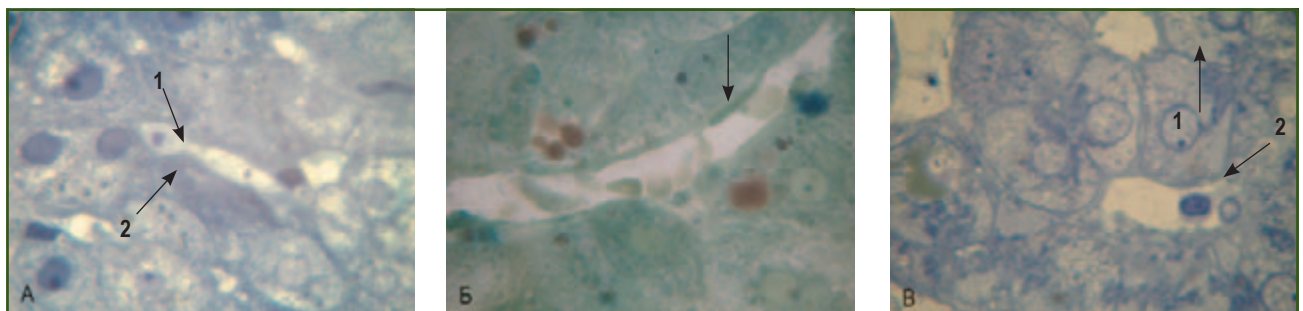


Рисунок 1 — Печінка хворого на ХДЗП: А — стадія фіброзу F0. Синусоїд без капіляризації (1), диференційований простір Діссе (2); Б — стадія фіброзу F2. Синусоїд у стані капіляризації, простір Діссе не диференціюється; В — стадія фіброзу F4. Синусоїд у стані капіляризації (1), простір Діссе не повністю заповнений фіброзною тканиною (2). Напівтонкі зрізи печінки. Забарвлення толуїдиновим синім. Зб. × 1000

пі хворих із початковими проявами ПГ діаметр синусоїд збільшився до $(5,85 \pm 0,6)$ мкм, а медіана становила $4,84 (4,36; 6,99)$ мкм. У хворих, віднесених до третьої клінічної групи, діаметр синусоїд становив $(6,81 \pm 1,66)$ мкм, а медіана $5,2 (4,69; 9,74)$ мкм. При значних проявах ПГ (четверта група) діаметр синусоїд дорівнював $(8,48 \pm 1,16)$ мкм, а його медіана становила $6,89 (6,35; 11,98)$ мкм.

Залежно від розвитку ПГ середня площа гепатоцита змінювалась таким чином: у першій групі вона становила $(278,68 \pm 46,90)$ мкм², у другій — $(257,21 \pm$

$\pm 16,32)$ мкм², у третій — $(290,59 \pm 34,19)$ мкм² і при значно вираженій ПГ — $(288,94 \pm 23,28)$ мкм² (рис. 5А).

Аналіз каріометричних показників гепатоцитів у групах залежно від розвитку ПГ показав, що площа ядер гепатоцитів у пацієнтів першої групи становила $(28,31 \pm 5,14)$ мкм², у другій групі $(31,13 \pm 1,72)$ мкм². У пацієнтів третьої групи розмір ядер гепатоцитів практично не змінився і становив $(31,45 \pm 4,21)$ мкм², а у четвертій групі зменшився до $(27,70 \pm 2,32)$ мкм² (рис. 5Б).

Коефіцієнт еліптичності ядер гепатоцитів зменшувався з розвитком ПГ. Так, у першій і другій групах він

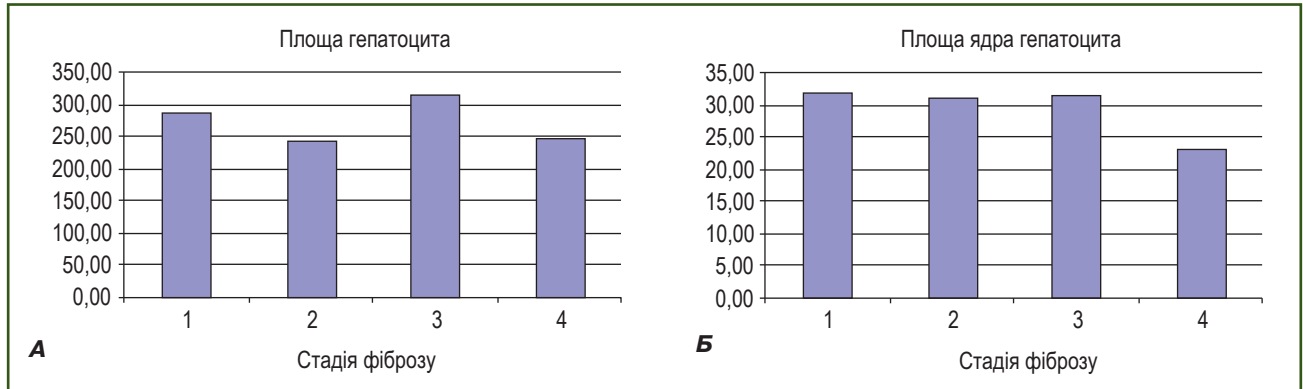


Рисунок 2 — Динаміка показників зміни площі гепатоцитів та їх ядер залежно від стадії фіброзу: А — площа гепатоцитів, Б — площа ядер гепатоцитів

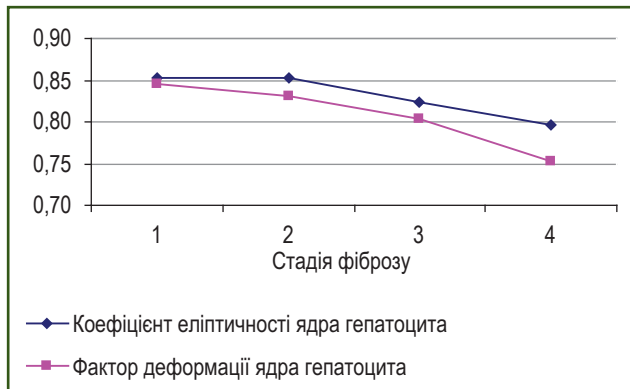


Рисунок 3 — Динаміка показників форми ядра гепатоцитів залежно від стадії фіброзу

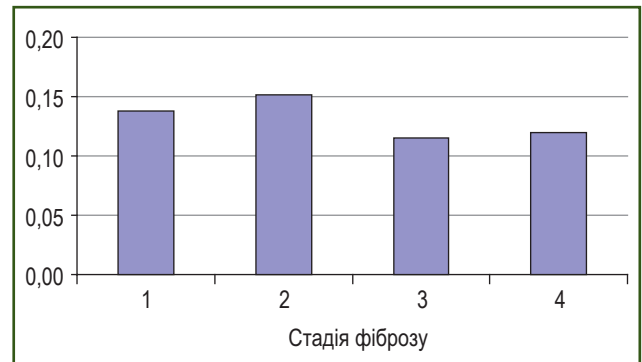


Рисунок 4 — Динаміка показників ядро-цитоплазматичного відношення гепатоцитів залежно від стадії фіброзу

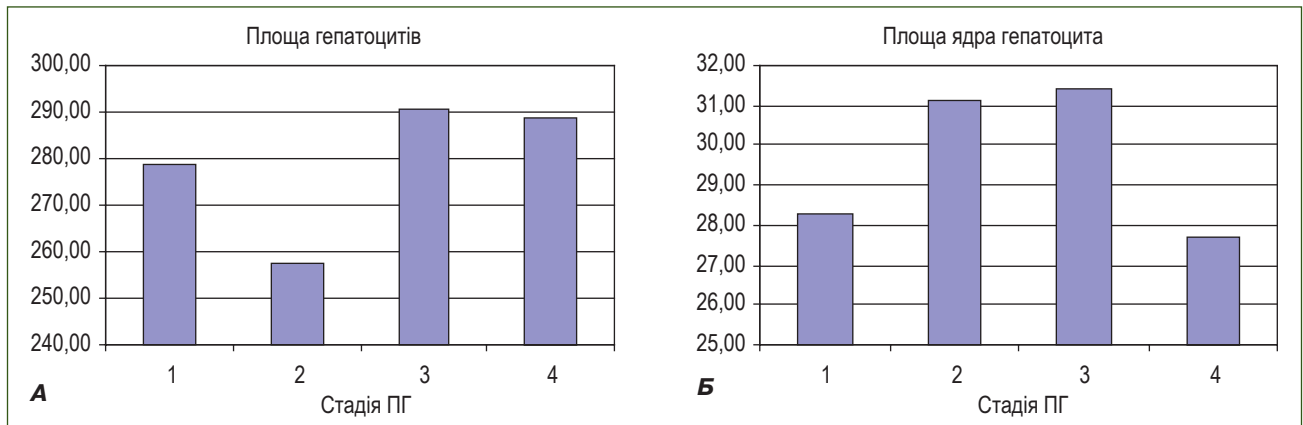


Рисунок 5 — Динаміка показників площі гепатоцитів та їх ядер залежно від проявів портальної гіпертензії: А — площа гепатоцитів; Б — площа ядер гепатоцитів

дорівнював ($0,86 \pm 0,01$). Для пацієнтів третьої групи цей показник становив ($0,81 \pm 0,01$), а у четвертій групі — ($0,81 \pm 0,02$). Статистичний аналіз виявив сильний кореляційний зв'язок даного параметра з проявами ПГ ($r = -0,45, p \leq 0,05$). Фактор деформації ядер мав хвилеподібну динаміку з тенденцією до зниження при сильно вираженій ПГ. Так, при F1 він дорівнював ($0,82 \pm 0,03$), при F2 — ($0,84 \pm 0,01$), при F3 — ($0,82 \pm 0,02$) і на стадії цирозу (F4) спостерігалось різке зниження — ($0,77 \pm 0,03$) (рис. 6).

Значних змін ЯЦВ у різних досліджуваних групах із ПГ не виявлено. Так, у першій групі хворих ЯЦВ становило ($0,12 \pm 0,01$), у другій групі — ($0,15 \pm 0,01$). Для хворих третьої групи ЯЦВ становило ($0,14 \pm 0,02$), для четвертої групи — ($0,12 \pm 0,01$) (рис. 7).

Відомо, що стінку печінкових синусоїдів утворюють ендотеліальні клітини, які в цитоплазмі мають дрібні пори — фенестри. Ці «печінкові сита» активно видаляють із кровообігу макромолекули й дрібні частинки. Основною функцією ендотеліальних і зірчастих клітин синусоїдів є місцевий контроль синусоїдального тонуусу й регуляція обмінних процесів [10]. Взаємодія між ендотеліальними клітинами й гепатоцитами дає змогу регулювати внутрішньопечінковий кровотік. При захворюваннях печінки насамперед відбувається пошкодження ендотеліальних клітин печінкових синусоїдів у результаті заповнення простору Діссе колагеновими волокнами — цей процес називається капіляризацією синусоїдів [11, 12]. Як показали наші дослідження, частота виявлення синусоїдів у стані капіляризації та неможливість повноцінно вимірювати простір Діссе зростає зі збільшенням стадії фібротичних змін у печінці та посиленням проявів ПГ. Виявлений кореляційний зв'язок між діаметром синусоїдів та проявами фіброзу і ПГ можливо пояснити тим, що при порушенні обмінних процесів відбувається формування ПГ, спостерігається роз'єднання місцевого й загального кровотоку, обумовлене дисбалансом вазодилатуючих і вазоконстрикторних речовин [13]. При порушенні детоксикаційної функції печінки (проникнення в судинне русло ендотоксинів та цитокінів) збільшується виділення оксиду азоту ендотеліальними клітинами. Надходження в кров від пошкоджених гепатоцитів вазо-

активних речовин (гістаміну, серотоніну), циркулюючих вазодилаторів призводить до генералізованої вазодилатації й зниження загального периферичного опору судин. Неадекватне розширення судин на периферії обумовлює компенсаторну активацію симпатoadреналової й ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, підвищення рівня антидіуретичного гормону, наслідком чого є збільшення об'єму циркулюючої крові, що в результаті надходить до синусоїдів. Проте через закриті фенестри та порушення ендотеліального шару регуляція подальшого току крові значно ускладнюється. Зростання кров'яного тиску в синусоїдах і призводить до їх розширення, що спостерігається при значних проявах фіброзу та ПГ.

Зниження об'єму ядер може бути обумовлене послабленням функціонального навантаження на гепатоцити в результаті блокування каналів обміну речовин.

Деформація ядра клітини свідчить на користь пошкодження структурних елементів цитоскелета й каріоплазми і є типовою морфологічною ознакою апоптичної клітини.

ЯЦВ дозволяє оцінити рівень метаболізму клітини та встановити прояви компенсаторних реакцій. Збільшення ЯЦВ у першу чергу є ознакою підвищення функціональної активності клітини, меншою мірою цей показник може свідчити про підготовку клітини до мітозу чи збільшення плідності гепатоцитів. У той же час зменшення ЯЦВ свідчить про пригнічення функціональної активності клітини, припинення синтетичних процесів та переважання катаболізму.

Зміни, що спостерігались у паренхіматозних клітинах печінки, свідчать про активізацію обмінних процесів як між ядром і цитоплазмою, так і між клітиною і позаклітинним середовищем, що зазвичай супроводжується високим функціональним напруженням капілярно-сполучнотканинних структур.

Висновки

1. Отримані результати дозволили встановити обернений кореляційний зв'язок між зміною форми ядра гепатоцита та прогресуванням фіброзу (між коефіцієнтом еліптичності ядер гепатоцитів і стадією фіброзу ($r = -0,384, p \leq 0,01$); між фактором деформації ядра

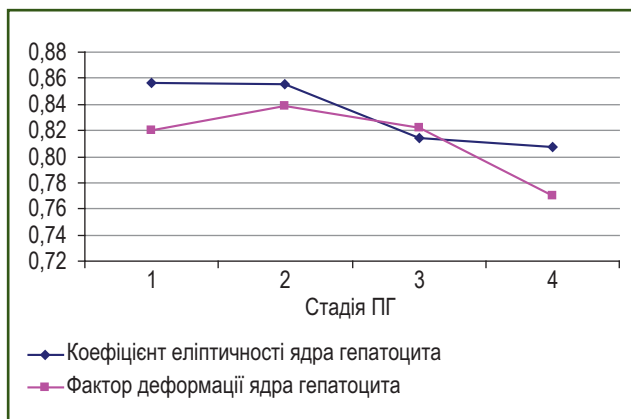


Рисунок 6 — Динаміка показників форми ядра гепатоцитів залежно від проявів портальної гіпертензії

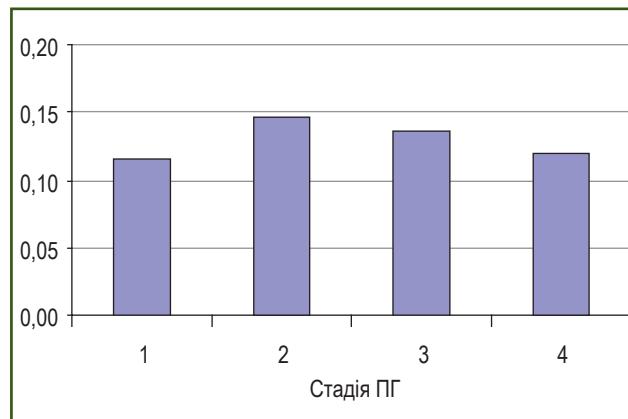


Рисунок 7 — Зміна динаміки показників ядерно-цитоплазматичного відношення гепатоцитів залежно від розвитку портальної гіпертензії

гепатоцита та фіброзом ($r = -0,498$, $p \leq 0,05$). При цьому також встановлена пряма кореляційна залежність збільшення діаметра синусоїдів ($r = 0,39$, $p \leq 0,01$) й посилення проявів ПГ.

2. Прогресування фіброзу (на стадіях F1–F4) супроводжувалось змінами каріометричних показників, а саме відмічалось збільшення ядерно-цитоплазматичного відношення на стадії фіброзування F2 і зменшення його на стадії F3. Аналіз морфометричних показників — площі ядер гепатоцитів, коефіцієнта еліптичності гепатоцитів, фактора деформації ядер гепатоцитів, ядерно-цитоплазматичного відношення гепатоцитів — на різних стадіях портальної гіпертензії у хворих із ХДЗП статистично значимих змін не виявив.

Список літератури

1. Хомерики С.Г. Клиническое значение прижизненно-морфологического исследования печени / С.Г. Хомерики, Г.Н. Якимчук, Е.В. Голованова // *Терапевтический архив*. — 2011. — № 4 (83). — С. 30-36.
2. Schaff Z. The pathology of hepatitis C / Z. Schaff, A. Gógl, R. Dóra [et al.] // *Orv. Hetil*. — 2015. — № 156. — P. 836-839.
3. Nikushkina I.N. Etiology of chronic diffuse liver damages / I.N. Nikushkina, I.V. Maev, A.A. Samsonov [et al.] // *Experimental and klinikal gastroenterologe*. — 2007. — № 5. — С. 36-39.
4. Ishak K.G. Light microscopic morphology of viral hepatitis / K.G. Ishak // *Am. J. Clin. Pathol*. — 1976. — № 65. — P. 787-827.
5. Ishak K.G. Chronic hepatitis: morphology and nomenclature / K.G. Ishak // *Mod. Pathol*. — 1994. — № 7 (6). — P. 690-713.
6. Туманский В.А. Цирроз печени: пути прогрессии и возможности репаративной регенерации / В.А. Туманский,

А.С. Тугушев, Ю.А. Шебеко // *Патология*. — 2009. — Т. 6, № 3. — С. 17-25. — Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/pathology_2009_6_3_6.pdf

7. Орловский Д.В. Место пункционной биопсии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени / Д.В. Орловский, Н.Ю. Ошмянская, Н.В. Недзвецкая // *Гастроэнтерология*. — 2013. — № 2. — С. 47-52.

8. Диденко В.И. Морфологическая и биохимическая оценка прогрессирования хронического гепатита, ассоциированного с вирусом С / В.И. Диденко, Н.Ю. Ошмянская, И.А. Клемина // *Гастроэнтерология*. — 2014. — № 2. — С. 37-41.

9. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Рук-во / Г.Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

10. Cogger V.C. A Sieve-Raft Hypothesis for the regulation of endothelial fenestrations / V.C. Cogger, U. Roessner, A. Warren // *Comput. Struct. Biotechnol. J*. — 2013. — № 8. — P. 1-9.

11. Fenestrations in the liver sinusoidal endothelial cell / *The Liver: Biology and Pathobiology* / Ed. By V.C. Cogger, V. Cand, D.G. Le Couteur, I.M. Arias et al. — Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd, 2009. — P. 387-404.

12. Сторожаков Г.И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2009. — № 2. — С. 3-10.

13. Жаксылыкова А.К. Морфофункциональные изменения в тканевом микрорайоне печени при хроническом экзотоксикозе кадмием / А.К. Жаксылыкова, Б.А. Алмабаев, Н.Л. Ткаченко // *Наука и мир*. — 2014. — Т. 3, № 2 (6). — С. 132-134.

Отримано 10.10.15 ■

Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Диденко В.И., Аржанова Г.Ю.
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

КАРИОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОЦИТОВ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФИБРОЗИРОВАНИЯ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Резюме. Обследованы 33 больных, в двух случаях в биопсионном материале отсутствовали признаки фиброза печени, 10 из обследованных имели стадию фиброза F1, 10 — F2, 6 — F3 и 5 — F4 по шкале METAVIR. Измеряли площадь ядер гепатоцитов, рассчитывали коэффициент ядерно-цитоплазматического отношения, коэффициент эллиптичности и фактор деформации ядер гепатоцитов.

Корреляционная связь между каріометрическими параметрами гепатоцитов отражает субклеточный механизм нару-

шения при хронических диффузных заболеваниях печени на разных стадиях проявления портальной гипертензии и фиброзирования печени. Обнаружена корреляционная зависимость увеличения диаметра синусоидов и прогрессирования проявлений портальной гипертензии.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, каріометрические показатели гепатоцитов, ядерно-цитоплазматическое отношение, портальная гипертензия.

Stepanov Yu.M., Haidar Yu.A., Didenko V.I., Arzhanova H.Yu.
SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

KARIOMETRY PARAMETERS OF HEPATOCYTES ON DIFFERENT STAGES OF FIBROSIS AND PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

Summary. Thirty three patients have been examined: in two cases in liver biopsy material there was no evidence of fibrosis, 10 persons had stage F1 fibrosis, 10 — F2, 6 — F3 and 5 — F4 in accordance with METAVIR scale. Hepatocyte nuclei area has been measured, as well as nuclear cytoplasmic relations, ellipticity coefficient and hepatocyte nuclei deformation factor have been calculated.

Correlations between hepatocytes karyometric parameters reflect subcellular mechanisms of impairment in chronic diffuse liver diseases on different stages of the portal hypertension manifestation and liver fibrosis. Correlation between enhanced diameter of sinusoids and aggravation of portal hypertension manifestations has been registered.

Key words: chronic diffuse liver diseases, karyometric parameters of hepatocytes, nuclear cytoplasmic relations, portal hypertension.