

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ТА РЕГРЕСІЇ ПРОЯВІВ ТКАНИННОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ ТА ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С

О.М. Гаврилюк

Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького,
м.Львів, Україна

Перебіг та прогноз хронічних захворювань печінки залежать від ступеня тканинної реорганізації, яка є основною ознакою цирозу. При цьому вже доведено, що паралельно із прогресуючою перебудовою тканини печінки активується протилежний процес – репарація, який передбачає видалення фіброзованої тканини та репопуляцію паренхіми. Метою роботи було вивчення особливостей морфологічних проявів прогресування/регресії тканинної реорганізації при хронічному неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) та вірусному гепатиті С (ВГС).

Проведено аналіз матеріалів 68 автопсійних досліджень (протоколи розтинів та мікропрепарати) померлих з ознаками неалкогольного стеатогепатиту, асоційованого з метаболічним синдромом (36) та вірусного гепатиту С, підтвердженого виявленням RNAHCV (32). Базовими ураженнями печінки були фіброз F2-F3 (критерії METAVIR) та відсутність проявів цирозу. При патогістологічному дослідженні вивчалися ознаки прогресування процесу: дуктулярна реакція (ДР), фіброз та прояви регресії: перфоровані тонкі септи, ізольовані товсті колагенові пучки/широкі адгезії, зближення порталних трактів/центральных вен, аберантні паренхіматозні судини.

Результати нашого дослідження показали, що при хронічному стеатогепатиті переважала інтралобулярна ДР ($31,6 \pm 0,4\%$), яка асоціювалась з незначним фіброзом (F2). Із ознак регресії домінували: тонкі перфоровані септи ($51,8 \pm 0,5\%$) та аберантні судини ($42,3 \pm 0,2\%$), що виявлялись у паренхіматозному компартменті. Ці дані свідчать про те, що при НАСГ переважно активується лобулярна «ніша репарації» з ДР в межах часточки, яка призводить до ефективного відновлення паренхіми, оскільки фіброз є незначним, і з ознак регресії виявляються лише прояви абсорбції септ та аберантні судини.

Натомість при ВГС домінували зміни у пограничній зоні (перипортальна «ніша репарації» в ділянці каналів Герінга). При цьому перисептальна ДР ($43,4 \pm 0,5\%$) асоціювалась із більш вираженим фіброзом (F3) ($54,3 \pm 0,5\%$) та відповідними ознаками його регресії: ізольованими товстими колагеновими пучками, зближенням порталних трактів/центральных вен ($41,1 \pm 0,3\%$). Тобто при ВГС активація перипортальної «ніші репарації» у вигляді перисептальної ДР зумовлює не тільки репопуляцію паренхіми, але й сприяє вираженому фіброзу,

що в подальшому асоціюється зі значною тканинною реорганізацією. Виявлені ознаки регресії фіброзу свідчать про значні «залишкові зміни» внаслідок неповної абсорбції септ та втрати нормальних співвідношень між структурними елементами часточок.

Такий комбінований підхід при патогістологічному аналізі на основі поєднання оцінки ДР та ознак прогресії/регресії фіброзу дозволяє одержати більш повну картину щодо стану тканини печінки у кожного конкретного хворого, а також відкриває нові перспективи для дослідження балансу між процесами репарації та фіброзу при хронічних гепатитах.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, вірусний гепатит С, фіброз, дуктулярна реакція, регресія фіброзу.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И РЕГРЕССИИ ПРОЯВЛЕНИЙ ТКАНЕВОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ И ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Е.М. Гаврилюк

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Течение и прогноз хронических заболеваний печени зависят от степени тканевой реорганизации, которая является основным признаком цирроза. При этом уже доказано, что параллельно с прогрессирующей перестройкой ткани печени активируется противоположный процесс – репарация, который предполагает удаление фиброзированной ткани и репопуляцию паренхимы. Целью работы было изучение особенностей морфологических проявлений прогрессирования/регрессии тканевой реорганизации при хроническом неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) и вирусном гепатите С (ВГС).

Проведен анализ материалов 68 аутопсийных исследований (протоколы вскрытий и микропрепараты) умерших с признаками неалкогольного стеатогепатита, ассоциированного с метаболическим синдромом (36) и вирусного гепатита С, подтвержденного выявлением RNAHCV (32). Базовыми поражениями печени были фиброз F2-F3 (критерии METAVIR) и отсутствие проявлений цирроза. При патогистологическом исследовании изучались признаки прогрессирования процесса: дуктулярная реакция, фиброз и проявления регрессии: перфорированные тонкие септы, изолированные толстые коллагеновые пучки/широкие адгезии, сближение портальных трактов/центральных вен, аберрантные паренхиматозные сосуды.

Результаты нашего исследования показали, что при хроническом стеатогепатите преобладала интралобулярная ДР (31,6±0,4%), которая ассоциировалась с незначительным фиброзом (F2). Из признаков регрессии доминировали: тонкие перфорированные септы (51,8±0,5%) и aberrантные сосуды (42,3±0,2%), которые выявлялись в паренхиматозном компартменте. Эти данные свидетельствуют о том, что при НАСГ преимущественно активируется лобулярная «ниша репарации» з ДР в рамках дольки, которая приводит к эффективному возобновлению паренхимы, поскольку фиброз незначительный, а из признаков регрессии выявляются только проявления абсорбции септ и aberrантные сосуды.

При ВГС доминировали изменения в пограничной зоне (перипортальная «ниша репарации» в области каналов Геринга). При этом перисептальная ДР (43,4±0,5%) ассоциировалась с более выраженным фиброзом (F3) (54,3±0,5%) и соответствующими признаками его регрессии: изолированными толстыми коллагеновыми пучками, сближением портальных трактов/центральных вен (41,1±0,3%). То есть при ВГС активация перипортальной «ниши репарации» в виде перисептальной ДР обуславливает не только репопуляцию паренхимы, но и способствует выраженному фиброзу, который впоследствии ассоциируется со значительной тканевой реорганизацией. Выявленные признаки регрессии фиброза свидетельствуют о значительных «остаточных изменениях» вследствие неполной абсорбции септ и утраты нормальных соотношений между структурными элементами долек.

Такой комбинированный подход при патогистологическом анализе основанный на комплексной оценке ДР и признаков прогрессирования/регрессии фиброза позволяет получить более полную картину состояния ткани печени в каждом конкретном случае, а также открывает новые перспективы для исследования баланса между процессами репарации фиброза при хронических гепатитах.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит С, фиброз, дуктулярная реакция, регрессия фиброза.

MORPHOLOGIC FEATURES OF TISSUE REORGANIZATION PROGRESSION/REGRESSION IN CHRONIC NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS AND VIRAL HEPATITIS C

E.M. Gavrilyuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Course and prognosis of chronic liver diseases depend on the degree of tissue reorganization that is the main sign of cirrhosis. Recent studies have demonstrated that fibrosis may decrease with time in humans and experimental animals if the disease activity becomes quiescent. Now it is proved that progressive liver reorganization develops in parallel with the opposite process – repair which results in removing

of fibrotic tissue and repopulation of parenchyma. The aim of the work is to study morphologic features of progression/regression of tissue reorganization in chronic nonalcoholic steatohepatitis and viral hepatitis C

Material and methods. Sixty eight autopsy cases of NASH and HCV were enrolled in the study. Viral genesis was proved by serological study (RNA HCV) and morphologic signs of HCV (METAVIR criteria). Diagnosis of NASH was verified by the features of metabolic syndrome and hepatic changes (Brunt criteria). In all cases patients died of extrahepatic diseases (myocardial infarction, stroke, pancreonecrosis et al.). Liver pathology included fibrosis F2-F3 (METAVIR) and absence of liver cirrhosis signs. Pathohistologic analysis is based on the evaluation of progression parameters – ductular reaction, fibrosis and features of regression – perforated delicate septa, isolated thick collagen fibers, approximation of portal tracts/central veins, aberrant parenchymal vessels. Statistical analysis was performed using Student's test. $P < 0.05$ was considered significant.

Results and discussion. In chronic steatohepatitis, lobular ductular reaction ($31.6 \pm 0.4\%$), associated with mild fibrosis (F2), prevailed. Signs of regression include perforated delicate septa ($51.8 \pm 0.5\%$) and aberrant vessels ($42.3 \pm 0.2\%$), in the parenchymal compartment. Such findings are the result of lobular “niche regeneration” activation with ductular reaction in the parenchymal compartment. Activation of hepatic precursor cells results in effective parenchymal repopulation because of their association with mild fibrosis and signs of septal absorption with aberrant vessels.

In viral hepatitis the main lesions developed at the interface of parenchymal/stromal compartments (periportal “niche regeneration” in the area of canals of Hering). Periseptal ductular reaction in these cases ($43.4 \pm 0.5\%$) was associated with more prominent fibrosis (F3) ($54.3 \pm 0.5\%$) and another set of regression parameters: isolated thick collagen fibers, approximation of portal tracts/central veins ($41.1 \pm 0.3\%$). Likelihood in viral hepatitis activation of periportal “niche regeneration” results not only in parenchymal repopulation but also induces severe fibrosis followed by nodular tissue reorganization typical for cirrhosis. Regression parameters revealed in viral hepatitis C show distinct residual changes caused by incomplete septal absorption and loss of normal balance between the tissue structures.

Conclusions. Such combined pathohistologic analysis based on the complex evaluation of ductular reaction and signs of fibrosis progression/regression allows receiving a complete picture of liver tissue reorganization in the individual case and opens new perspectives in the understanding of balance between the repair and fibrosis in chronic liver diseases.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, viral hepatitis C, fibrosis, ductular reaction, fibrosis regression

Вступ. Хронічні захворювання печінки в багатьох випадках ведуть до розвитку цирозу, який відноситься до найчастіших причин смерті у розвинених країнах світу [1]. Протягом тривалого часу процес вважався необоротним, але за останні десятиліття було одержано дані про можливість регресії фіброзу та, можливо, цирозу [2]. Зокрема, було показано, що усунення пошкоджуючого фактору призводить до зменшення фіброзу при алкогольній хворобі печінки, вірусному гепатиті, біліарній обструкції, автоімунному гепатиті [3,4,5,6].

В експериментальних моделях теж була підтверджена оборотність фіброзу печінки. У щурів, яким протягом 4-8 тижнів вводили тетрахлорметан, розвивався фіброз, морфологічні прояви якого зникали за умови припинення дії пошкоджуючого фактору. З іншої сторони, якщо пошкодження тривало довше (12 тижнів), розвивався цироз, який після елімінації пошкоджуючого фактору підлягав лише частковій регресії з паралельним ремодельованням мікронодулярного варіанта у макронодулярний [7].

Одержані дані сьогодні пояснюють тим, що паралельно із прогресуючою перебудовою тканини печінки при хронічних захворюваннях активується протилежний процес – репарація, який передбачає видалення фіброзованої тканини та репопуляцію паренхіми. У 2000 році Wanless J. R. та співавтори ввели поняття «печінковий комплекс репарації», який відображав морфологічні ознаки даних процесів [8]. Автори вважали, що процеси ре-

парації є повільно прогресуючими, зі схожими гістологічними проявами при всіх захворюваннях.

Водночас за останні роки з'явилося багато досліджень, які виявили особливості механізмів фіброзу та репарації та їх регуляції при різних захворюваннях [9,10,11,12]. Оскільки процеси тканинної реорганізації та репарації залежать від багатьох факторів, включаючи етіологічні, морфологічні ознаки прогресування та регресії хронічних гепатитів можуть мати особливості при різних нозологічних формах. Зокрема це стосується захворювань, які вважаються найчастішими причинами розвитку цирозу печінки – хронічного вірусного гепатиту С та неалкогольного стеатогепатиту.

Мета роботи: вивчення особливостей морфологічних проявів прогресування/регресії тканинної реорганізації при хронічному неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) та вірусному гепатиті С (ВГС).

Матеріали та методи

Було проаналізовано матеріали 68 автопсійних випадків хронічного гепатиту різного генезу (неалкогольний стеатогепатит, вірусний гепатит С), досліджених на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро у 2013-15 роках. Дослідження було ухвалено Комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Критеріями включення у досліджувану групу були: ступінь фіброзу F2-F3 (критерії METAVIR) [13]; відсутність морфологічних проявів цирозу (чітких вузлів, оточених фіброзними септами)

та ознак його декомпенсації (портальна гіпертензія, жовтяниця, печінково-клітинна недостатність); та підтверджена етіологія захворювань.

Вірусний генез вважався достовірним при наявності даних про позитивні маркери вірусного гепатиту С (RNAHCV) та морфологічні ознаки вірусного ураження (критерії METAVIR) [13]. Підтвердження діагнозу неалкогольного стеатогепатиту включало виявлення проявів метаболічного синдрому та характерних морфологічних змін печінки (критерії Brunt, 2010) [14]. Основна група за результатами аналізу автопсійного матеріалу була поділена на дві підгрупи: неалкогольний стеатогепатит та вірусний гепатит С.

При мікроскопічному дослідженні тканини печінки (забарвлення гематоксилін-еозином) вивчалися мор-

фологічні прояви прогресування тканинної реорганізації: дуктулярна реакція (ДР) (септальна, перисептальна, інтралобулярна), фіброз та прояви регресії основних змін: перфоровані тонкі септи, ізольовані товсті колагенові пучки/широкі адгезії, залишки портальних трактів/центральної вен, аберантні паренхіматозні судини.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакета програм "STATISTICA FORWINDO WS8.0" (Statsoft, USA). Для виявлення статистичної значущості різниці між підгрупами застосовували критерій Стюдента. Різниця між групами вважалась значущою при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Серед 68 пацієнтів було 33 чоловіків та 35 жінок віком 26-67 років (середній

Таблиця 1.

Патогістологічні прояви прогресування та регресії тканинної реорганізації печінки при хронічному неалкогольному стеатогепатиті та вірусному гепатиті С

Морфологічні зміни	Стеатогепатит (n=36)	Гепатит С (n=32)	P
Дуктулярна реакція			
Септальна	24,4±0,2%	27,4±0,2%	>0,05
Інтралобулярна	31,6±0,4%	23,3±0,5%	>0,05
Перисептальна	12,4±0,1%	43,4±0,5%	<0,05
Фіброз			
F2 (фіброз портальних трактів з поодинокими септами)	87,7±0,3%	46,7±0,4%	<0,05
F3 (фіброз портальних трактів з множинними септами без цирозу)	13,2±0,2%	54,3±0,5%	<0,05
Прояви регресії фіброзу			
Тонкі, перфоровані септи	51,8±0,5%	34,2±0,6%	>0,05
Широкі адгезії	14,1±0,6%	31,7±0,3%	>0,05
Зближення ПТ/ЦВ	17,8±0,6%	41,1±0,3%	<0,05
Аберантні судини	42,3±0,2%	13,2±0,3%	>0,05

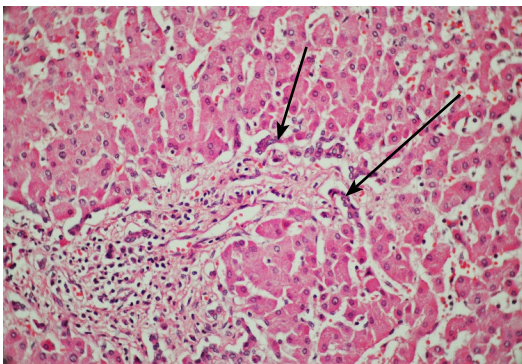
вік – 54,6 років). Найчастішими причинами смерті хворих були: гострий інфаркт міокарду, гострий панкреатит, виразкова хвороба шлунка, крововилив у головний мозок, ВІЛ-інфекція, хронічна ниркова хвороба. Ураження печінки розцінювалось у більшості випадків як супутня патологія.

Основні патогістологічні зміни, виявлені при дослідженні тканини печінки, представлені у таблиці 1.

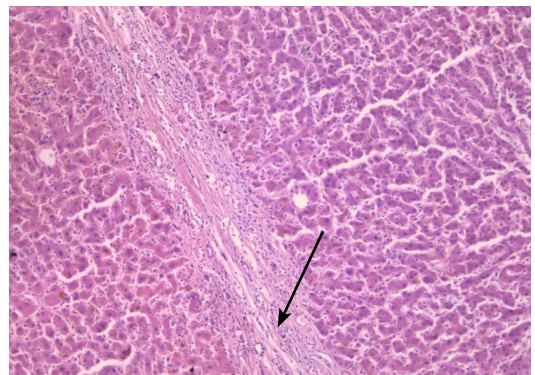
При вивченні ДР ми використовували класифікацію Desmet V. (2011) [15]. Оскільки імуногістохімічне дослідження не проводилось, критерії були дещо модифіковані: визначалась септальна (1 тип за Desmet V.), інтралобулярна (2 тип за Desmet V.) та перисептальна (3 тип за Desmet V.) ДР. Було виявлено, що ДР спостерігалась не у всіх випадках і частота її залежала від типу. Більше, ніж у половини спостережень ДР не визначалась. Частково це можна пояснити тим, що специфічні методи її виявлення, зокрема, імуногістохімічні, в даній роботі не

використовувались. У групі ВГС частота ДР була дещо вищою, ніж при стеатогепатиті, але відмінності між групами не були значущими. Щодо типів ДР, виразними були відмінності стосовно перисептального варіанта, який значно переважав у групі ВГС ($43,4 \pm 0,5\%$) (рис. 1). Інтралобулярна ДР переважала при НАСГ ($31,6 \pm 0,4\%$), але відмінності не були значними. Септальна ДР спостерігалась в обох групах майже з однаковою частотою.

Ступінь фіброзу був значуще вищий у групі ВГС ($54,3 \pm 0,5\%$) (рис. 1). З ознак, описаних Wanless J. R. у вигляді «печінкового комплексу репарації», ми акцентували увагу на тих, які відображали регресію фіброзу. Найчастіше спостерігались тонкі перфоровані септи ($51,8 \pm 0,5\%$) та аберантні судини ($42,3 \pm 0,2\%$), які переважали при стеатогепатиті (рис. 2). При ВГС було виявлено значуще переважання частоти зближення портальних трактів та центральних вен ($41,1 \pm 0,3\%$) (рис. 3).



А

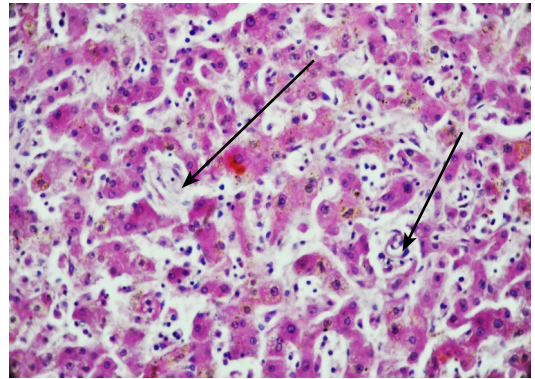
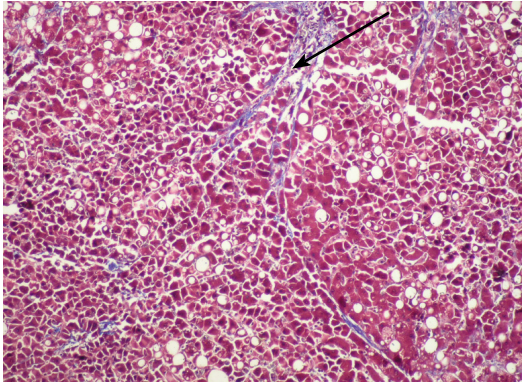


Б

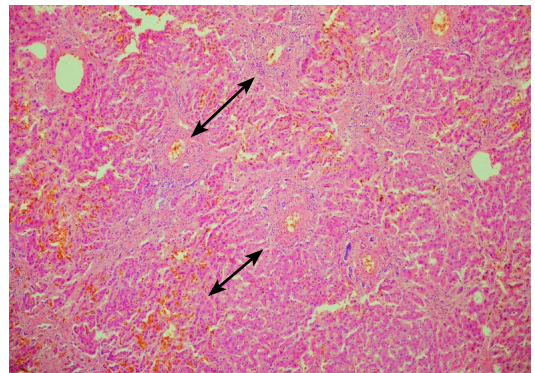
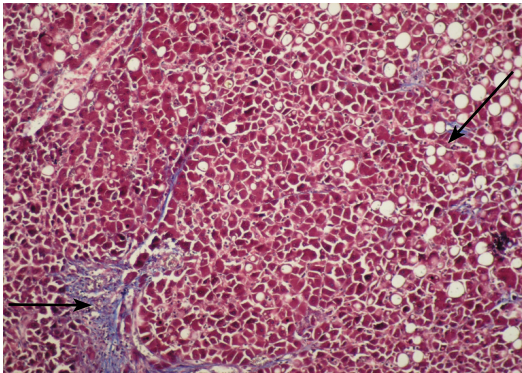
Рисунок 1. Дуктулярна реакція та фіброз призводять до реорганізації тканини печінки

А. Перисептальна дуктулярна реакція (↑). Гематоксилін-еозин (× 400)

Б. Фіброзна септа з незначною септальною дуктулярною реакцією (↑). Гематоксилін-еозин (×100)



А
Б
Рисунок 2. Прояви регресії фіброзу, виявлені при НАСГ.
А. Перфоровані тонкі септи (↑). Трихром Массона (×100)
Б. Аберантні інтралобулярні судини (↑). Гематоксилін-еозин (×400)



А
Б
Рисунок 3. Прояви регресії фіброзу, виявлені при ВГС.
А. Широкі адгезії та ізолювані товсті колагенові пучки (↑). Трихром Массона (×100)
Б. Зближення портальних трактів/центральных вен (↑). Гематоксилін-еозин (× 100)

Таким чином, при НАСГ відмічалось значуще переважання інтралобулярної ДР та незначного ступеня фіброзу, які асоціювались з аберантними паренхіматозними судинами та тонкими перфорованими септами. При вірусному гепатиті спостерігалась перисептальна ДР, фіброз помірного/значного ступеня, ізолювані товсті колагенові пучки, зближення портальних трактів/центральных вен.

Обговорення результатів

Дуктулярна реакція (в розумінні гістологічного паттерну) являє собою комплекс, представлений популяцією гетерогенних транзиторно проліферуючих печінкових клітин попередників (ПКП), які формують тяжі з неправильним просвітом, а також елементи позаклітинного матриксу, клітинного інфільтрату, судин, мезенхімальних клітин, які необхідні для формування та підтримки ДР [16]. Фенотип епіте-

ліальних клітин – варіабельний; а класифікації, запропоновані різними групами дослідників (Desmet V. (2011) Turanü E. (2010) не є загальноприйнятими. ДР спостерігається при всіх хронічних захворюваннях печінки та при гострій печінковій недостатності. Є численні дані про особливості ДР при різних захворюваннях щодо тканинної організації, клітинного фенотипу, походження клітин та активації сигнальних молекулярних шляхів. Все це свідчить про необхідність включення ДР у діагностичну схему хронічних гепатитів. Проблема полягає у відсутності єдиного підходу до трактування видів ДР, її впливів на інші патологічні процеси та ролі ДР у розвитку захворювання. Одним із таких неоднозначних питань є роль ДР у реорганізації тканини печінки при розвитку цирозу. З однієї сторони ДР відображає активацію популяції ПКП та наступне відновлення паренхіми, тобто запобігає структурній перебудові. Але з іншої сторони є дані про фіброгенний ефект ДР, який сприяє циротичній трансформації. Ймовірно ДР розвивається у рамках багатокомпонентної «ніші репарації» [17], яка включає як клітинні так і стромальні елементи, і її роль залежить від ступеня/варіанту пошкодження та спектра локальних регулюючих факторів.

Фіброз зазвичай оцінюють за морфологічними ознаками септ, іноді додатково описують гістотопографічну форму змін. При цьому абсолютно не беруться до уваги ознаки регресії фіброзу, тобто не враховується динамічний характер процесу, хоча їх

можна виявити навіть при рутинному гістологічному дослідженні. Згідно концепції Wanless J. R. регресія фіброзу і цирозу включає наступні етапи: (1) зближення порталних трактів та центральних вен внаслідок колапсу паренхіми та фіброгенезу, (2) утворення сполучнотканинних септ та коротких адгезій між порталними трактами та центральними венами, (3) видовження септ за рахунок гіперплазії прилягаючих клітин, (4) резорбція септ та адгезій. Основними морфологічними проявами є: перфоровані тонкі септи, ізольовані товсті колагенові пучки, тонкі короткі перипортальні септи, залишки печінкових вен з пролапсом гепатоцитів у просвіт, наявність гепатоцитів у порталних трактах або розщеплених септах, дрібні регенераторні вузлики, аберантні перипортальні паренхіматозні судини, залишки порталних трактів (артерії або протоки без супроводжуючих структур), зменшення кількості колагену у порталних трактах. Із наведених ознак ми досліджували частоту проявів, які відображали регресію фіброзу: тонкі перфоровані септи, широкі адгезії/ізольовані товсті колагенові пучки, зближення порталних трактів/центральных вен, аберантні судини.

Результати нашого дослідження показали, що при хронічному стеатогепатиті переважала інтралобулярна ДР, яка асоціювалась з незначним фіброзом (F2 – фіброз порталних трактів та поодинокі септи). Із ознак регресії домінували: тонкі перфоровані септи та аберантні судини, що виявлялись у паренхіматозному компарт-

менті. Ці дані свідчать про те, що при НАСГ переважно активується лобулярна «ніша репарації» з ДР в межах часточки, яка призводить до ефективного відновлення паренхіми, оскільки фіброз є незначним, і з ознак регресії виявляються лише прояви абсорбції септ та аберантні судини.

Натомість при ВГС домінували зміни у пограничній зоні (перипортальна «ніша репарації» в ділянці каналів Герінга). При цьому перисептальна ДР асоціювалась із більш вираженим фіброзом (F3 – множинні септи без розвитку цирозу) та відповідними ознаками його регресії: ізольованими товстими колагеновими пучками, зближенням портальних трактів/центральної вен. Тобто при ВГС активація перипортальної «ніші репарації» у вигляді перисептальної ДР зумовлює не тільки репопуляцію паренхіми, але ще сприяє вираженому фіброзу, що в подальшому асоціюється із значною тканинною реорганізацією. Виявлені ознаки регресії фіброзу свідчать про значні «залишкові зміни» внаслідок неповної абсорбції септ та втрати нормальних співвідношень між структурними елементами часточок.

Такий комбінований підхід при патогістологічному аналізі на основі поєднання оцінки ДР та ознак прогресування/регресії фіброзу дозволяє одер-

жати більш повну картину щодо стану тканини печінки у кожного конкретного хворого, а також відкриває нові перспективи для дослідження балансу між процесами репарації та фіброзу при хронічних гепатитах.

Водночас слід відмітити деякі обмеження даного дослідження: крім фіброзу та ДР реорганізації паренхіми сприяють і інші процеси, зокрема, клітинна інфільтрація та пошкодження, які не були враховані та могли вплинути на результати.

Висновки

При хронічному гепатиті морфологічні прояви тканинної реорганізації відображають баланс між прогресуванням та регресією процесів фіброзу та репарації.

При НАСГ переважає інтралобулярна дуктулярна реакція та незначний ступінь фіброзу, які асоціюються з аберантними паренхіматозними судинами та тонкими перфорованими септами. При вірусному гепатиті спостерігається перисептальна дуктулярна реакція, фіброз помірного/значного ступеня, ізольовані товсті колагенові пучки, залишки портальних трактів.

Поєднання оцінки ДР та ознак прогресування/регресії фіброзу дозволяє покращити морфологічну діагностику стадії хронічного гепатиту.

Література

1. Chung R.T., Baumet T.F., Curing chronic hepatitis C – The arc of medical triumph // *New Engl J Med* . – 2014. – Vol. 370. – P.1576-1587.
2. Pellicoro F., Ramachandran P., Iredale J.P., Reversibility of liver fibrosis // *Fibrogenesis& Tissue Repair*. – 2012. – Vol. 5, S. 1. – P. 526-530.

3. Pares F, Caballeria J, Bruguera M. et al., Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage // *JHepatol.* – 1996. – Vol. 2, № 1. – P. 33-42.
4. Denstag J.L., Goldin R.D., Heathcote E.J. et al., Histological outcome during long-term lamivudine therapy // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol.124, № 1. – P. 105-117.
5. Harnmel P, Couvelard A., O’Toole D. et al., Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct // *N Eng J Med.* – 2001. – Vol.344, №6. – P. 418-423.
6. Dufour J.F., DeLellis R., Kaplan M.M., Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis // *Ann Intern Med.* – 1997. – Vol.127, №11. – P. 981-985.
7. Issa R., Zhou X., Constandinou C.M. et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol.126, № 7. – P. 1795-1808.
8. Wanless J.R., Nakashima E., Sherman M., Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis // *Arch Pathol Lab Med.* – 2000. – Vol.124. – P.1599-1607.
9. Lee Y.A., Wallace M.C, Friedman S.L., Pathobiology of liver fibrosis: a translation success story // *Gut.* – 2015. – Vol. 64, № 5. – P. 830-841.
10. Tsuchiya A., Lu W.Y., Weinhold B. et al., Polysialic acid/neural cell adhesion molecule modulates the formation of ductular reactions in liver injury // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 60, № 5. – P.1727- 1740.
11. Boutler L., Lu W.-Y., Forbes S.J., Differentiation of progenitors in the liver; a matter of local choice // *The Journal of investigations.* – 2013. – Vol.123, № 5. – P. 1867-1873.
12. Zhang L.Z., Theise N., Chua M. et al., The stem cell niche of human livers: symmetry between development and regeneration // *Hepatology.* – 2008. – Vol.48, № 5. – P. 1598-1607.
13. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* – 1994. – Vol.20, № 1. – P. 15–20.
14. Brunt E.M., Tiniakos D.G., Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease // *World Journal of Gastroenterology.* - 2010. - Vol.16, I.42. – P.5286-5296.
15. Desmet V. J. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I. Types of ductular reaction reconsidered // *VirchowsArch.* – 2011. – Vol. 458. – P. 251–259.
16. Gouw A.S.H., Clouston A.D., Theise ND., Ductular reactions in human liver: diversity at the interface // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P.1853-1863.
17. Kordes C., Haussinger D., Hepatic stem cell niches // *J Clin Inv.* – 2013. – Vol.123, № 5. – P.1874- 1880