



¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина

² Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Роль морфологического исследования в диагностике хронических заболеваний печени в XXI веке

Е.А. Мороз¹, Д.Л. Ротин²

Адрес для переписки: Екатерина Анатольевна Мороз, moroz-kate@yandex.ru

В статье представлены современные взгляды на морфологическое исследование печени при хронических заболеваниях. Освещены основные нозологии, требующие гистологического исследования.

Ключевые слова: морфология, печень, биопсия печени, гепатиты

За последние десятилетия были значительно усовершенствованы неинвазивные методы диагностики хронических заболеваний печени. Благодаря появлению чувствительных и специфичных серовороточных маркеров, накоплению опыта в проведении ультразвуковой эластографии печени (с помощью аппарата FibroScan) и разработке магнитно-резонансной эластографии пункционную биопсию для диагностики хронических заболеваний печени, в частности для определения стадии фиброза, стали применять реже [1–3]. Тем не менее для ряда патологических процессов (измененные показатели функции печени неясного генеза, системные или метаболические нарушения (гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова)) она остается золотым стандартом.

Биопсию используют в диагностике хронических заболеваний печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит) и очаговых образований (диспластические изменения, доброкачественные и злокачественные опухоли, опухолеподобные процессы). Биопсия позволяет оценить повреждения печени, вызванные лекарственными препаратами. Иногда без гистологического исследования трудно объяснить гепатомегалию неясного

генеза, а также установить выраженность воспаления, фиброза и дистрофии гепатоцитов при хронических заболеваниях печени, таких как алкогольная болезнь печени, неалкогольный стеатоз и стеатогепатит, хронические вирусные гепатиты [4]. Существует несколько методов выполнения биопсии печени, но наиболее надежным и информативным остается чрескожная пункционная биопсия подреберным доступом [5]. Прежде чем приступить к гистологическому исследованию, врач-морфолог должен изучить ряд клинических и лабораторных показателей, позволяющих адекватно оценить биоптат печени. Эти показатели должны быть указаны в направлении биопсийного материала на гистологическое исследование. Наиболее значимы из них пол и возраст пациента, его иммунный статус и серологические данные (Hbс, Hb, HIV), наличие признаков холестаза и цитолиза, количество тромбоцитов, давность симптомов и лабораторных изменений, наличие аутоантител (AMA, ANA, SMA, LKM), данные о приеме лекарств. Важны также результаты методов визуализации, проведенное лечение (диализ, облучение, парентеральное питание) [6].

Без правильной обработки и фиксации материала, его адекватного количества (длина биоптата долж-

на быть не менее 20 мм и содержать не менее 10 порталных трактов), указания места взятия биопсии изучение патологического процесса бывает крайне затруднительным. При адекватно представленном материале для диагностики иногда достаточно рутинной окраски гематоксилином и эозином. Но, как показывает практика, обычно используется ряд гистохимических и иммуногистохимических окрасок – liver panel [7].

К нозологиям, требующим проведения биопсии печени, относят хронические гепатиты. Последние годы ознаменовались значительным прогрессом в понимании сути хронических гепатитов – его этиологии и патогенеза, что определило направление поиска новых диагностических приемов и средств лечения. Стала очевидной несостоятельность существующих морфологических подходов к оценке хронических гепатитов, некорректность клинико-морфологических сопоставлений. Появились терминологические разночтения при оценке каждого типа хронического гепатита. Как следствие, в 1994 г. (Международный конгресс гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе) была разработана классификация хронических гепатитов, в основу которой легла не морфологическая характеристика таких гепатитов, а вызывающий их этиологический фактор и особенности патогенеза. С тех пор классификация не менялась.

Хронические гепатиты представляют собой клинико-морфологический и этиологический синдром. Их современная классификация предусматривает четыре основных критерия оценки – этиологию, пато-



генез, степень активности и стадию болезни. Согласно классификации к хроническим гепатитам относят следующие нозологии:

- ✓ вирусные гепатиты (гепатотропные А, В, С, Е);
- ✓ другие вирусы (EBV, CMV);
- ✓ аутоиммунный гепатит (типы 1, 2, 3);
- ✓ лекарственные гепатиты;
- ✓ первичный склерозирующий холангит;
- ✓ первичный билиарный цирроз;
- ✓ недостаточность альфа-1-анти трипсина и др. [8, 9].

Заключение врача-морфолога основывается прежде всего на морфологических синдромах, характеризующих хронический гепатит в различных отделах ацинуса и дольки [10]. В зависимости от степени поражения того или иного отдела ацинуса или дольки врач-морфолог определяет наличие хронического гепатита и степень его выраженности. Так, в группу гепатитов с преимущественным поражением портальных трактов входят аутоиммунный гепатит, хронический гепатит С, неспецифический реактивный гепатит.

К гепатитам преимущественно с перипортальным воспалением причисляют аутоиммунный гепатит, хронический вирусный гепатит В, недостаточность альфа-1-анти трипсина, болезнь Вильсона – Коновалова. При микроскопическом исследовании биоптатов печени могут быть выявлены воспалительные инфильтраты и некрозы в дольках различной степени выраженности (очаговые, сливающиеся, мостовидные), нередко сочетающиеся с баллонной дистрофией гепатоцитов. Наиболее часто такие изменения выявляют при остром вирусном гепатите, хронических вирусных гепатитах, аутоиммунных и лекарственных гепатитах.

Для оценки активности гепатита и стадии фиброза используют различные шкалы (классификации). Шкала METAVIR наиболее популярна, широко применяется морфологами-гепатологами, основана на оценке активности воспаления и фиброза в изучаемом биоптате [11]. Данная классификация предусматривает четыре степени активности (A0–A3) гепатитов и че-

тыре стадии фиброза (F1–F4). Шкала METAVIR удобна и достаточно проста в использовании. Один из ее основных недостатков – отсутствие переходных форм между стадиями фиброза F3 и F4.

Применяются и другие классификации – R. Knodell (1981), K. Ishak (1995), K. Batts и J. Ludwig (1995), которые, как и METAVIR, имеют преимущества и недостатки.

Среди недостатков современных шкал оценки фиброза выделяют формализованный подход к оценке фиброза и развитию цирроза. Так, по шкале METAVIR четвертая стадия является циррозом, но не равнозначна диагнозу «цирроз печени», предполагающему также наличие сосудистых изменений – шунтов. Это обстоятельство необходимо отмечать в патогистологическом заключении и учитывать при постановке морфологического диагноза [12].

В настоящее время неалкогольный стеатогепатит – одно из заболеваний, предрасполагающих к развитию гепатоцеллюлярного рака. Как правило, этиопатогенетическими факторами его развития считаются диабет, ожирение, гиперлипидемия. Основные микроскопические признаки данной нозологии – стеатоз, воспаление и повреждение гепатоцитов в отсутствие алкогольного анамнеза [13].

Стадии активности неалкогольного стеатогепатита и стадии оценки фиброза иные, чем при других хронических гепатитах. В данной классификации учитывается степень стеатоза и баллонной дистрофии, при оценке стадии фиброза указывается его локализация.

В последнее время активно дискутируется вопрос: требуется ли биопсия печени при постановке диагноза «первичный билиарный цирроз» (ПБЦ) [14]? Диагностика данного заболевания основана на следующих признаках:

- ✓ повышение уровня щелочной фосфатазы в течение шести месяцев;
- ✓ наличие антимитохондриальных антител в сыворотке крови.

Гистологические признаки ПБЦ включают в себя повреждение мелких желчных протоков (дуктулопатия) с наличием воспалительных инфильтратов, реакцию желчных

протоков (пролиферация), а также признаки хронического холестаза. Если морфологическое исследование не так важно для установления диагноза ПБЦ, то для оценки его активности и стадии биопсия играет ключевую роль. Установление стадии ПБЦ морфологически проводят по двум шкалам (на выбор) – Batts – Ludwig и Scheuer.

Одним из наиболее сложных патологических процессов, диагностика которых трудна как на клиническом, так и на морфологическом уровне, считается аутоиммунный гепатит (АИГ). В зависимости от аутоантител выделяют три типа АИГ:

- тип 1: наиболее распространенная форма, анти-SMA, анти-ANA позитивный, возраст 10–20 лет, 45–70 лет;
- тип 2: анти-LKM-I позитивный, наиболее характерен для детей, но встречается и у взрослых;
- тип 3: анти-SLA позитивный или анти-LP, обычно встречается у взрослых (30–50 лет).

При морфологическом исследовании выделяют признаки, составляющие классическую триаду АИГ: лимфоплазмоцитарную инфильтрацию портальных трактов, эмпериполез (внедрение лимфоцита в цитоплазму гепатоцита и ее разрушение), формирование розеткоподобных структур. Упрощенные критерии активности и выраженности фиброза приняты группой по изучению АИГ [15, 16]. Отношение к выполнению биопсии при данной патологии неоднозначно.

В статье, опубликованной в 2011 г. группой ученых из Швеции и Японии и посвященной необходимости проведения биопсии, отмечается, что при классическом течении АИГ биопсия не требуется [17]. Она небезопасна и дорога. Однако существует мнение, что данный диагноз нуждается в гистологическом подтверждении при типичном течении АИГ [18, 19], а также в случае, когда необходимо исключить другое заболевание, в частности лекарственный гепатит. К патологическим процессам, требующим гистологического исследования, можно отнести и так называемый перекрестный синдром (overlap syndrome), характеризующийся сочетанием клинических,



серологических и гистологических признаков двух аутоиммунных заболеваний печени у одного пациента. Выделяют несколько вариантов перекрестного синдрома – АИГ в сочетании с первичным билиарным циррозом, АИГ в сочетании с первичным склерозирующим холангитом, АИГ в сочетании с аутоиммунным холангитом, а также хронический вирусный гепатит С с аутоиммунным компонентом. Наиболее распространенные вари-

анты – сочетание АИГ и первичного билиарного цирроза или сочетание АИГ и первичного склерозирующего холангита.

Единых и общих критериев диагностики и ведения пациентов не существует. Задача гепатолога в данном случае – заподозрить наличие такого синдрома у пациентов при наличии морфологических признаков обоих заболеваний [20].

К особой форме холангиопатий из группы первичных склерози-

рующих холангитов относят и так называемый Ig4-склерозирующий холангит, связанный с другими Ig4-ассоциированными фибросклерозирующими заболеваниями (аутоиммунный панкреатит) с первичным поражением внепеченочных желчных протоков и выявлением Ig4⁺-клеток [21].

Несмотря на расширение диагностических возможностей, гистологическое исследование остается первоочередным в гепатологии. ●

Литература

1. *Talwalkar J.A., Yin M., Fidler J.L. et al.* Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications // *Hepatology*. 2008. Vol. 47. № 1. P. 332–342.
2. *Friedrich-Rust M., Ong M.F., Martens S. et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. № 4. P. 960–974.
3. *Castéra L., Vergniol J., Foucher J. et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. № 2. P. 343–350.
4. *Geller S.A.* Liver: tissue handling and evaluation // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol. 1180. P. 303–321.
5. *Rodziewicz M., Moreno-Otero R.* Role of percutaneous liver biopsy // *Hepat. Mon.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 294–295.
6. *Geller S.A., Petrovic L.M.* Biopsy interpretation of the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
7. *Chan A.W.H., Quaglia A., Haugk B., Burt A.* Atlas of Liver Pathology. Series: Atlas of Anatomic Pathology. 2014.
8. *Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al.* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology*. 1994. Vol. 19. № 6. P. 1513–1520.
9. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994 // *Am. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 89. Suppl. 8. P. S177–181.
10. *Lamps L.W.* Diagnostic pathology hepatobiliary & pancreas, 2011.
11. *Bedossa P., Poynard T.* An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology*. 1996. Vol. 24. № 2. P. 289–293.
12. *Roscamts T.* Liver biopsy: still the gold standard? The International Liver Congress, 2014. EASL postgraduate course. Viral hepatitis. P. 34–37.
13. *Neuman M.G.* Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis // *Exp. Mol. Pathol.* 2014.
14. *Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D.* When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. Vol. 1. № 2. P. 89–95.
15. *Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 31. № 5. P. 929–938.
16. *Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 1. P. 169–176.
17. *Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S. et al.* Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. № 1. P. 57–63.
18. *Schiano T.D., Fiel M.I.* To B(iopsy) or not to B(iopsy)... // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. № 1. P. 3–4.
19. *Suzuki A., Brunt E.M., Kleiner D.E. et al.* The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury // *Hepatology*. 2011. Vol. 54. № 3. P. 931–939.
20. *Saxena R.* Practical hepatic pathology: a diagnostic approach, 2013.
21. *Okazaki K., Yanagawa M., Mitsuyama T., Uchida K.* Recent advances in the concept and pathogenesis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system // *Gut. Liver.* 2014. Vol. 8. № 5. P. 462–470.

The Role of Morphology Diagnostics in Chronic Liver Diseases in the 21st Century

Ye.A. Moroz¹, D.L. Rotin²

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

² Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Yekaterina Anatolyevna Moroz, moroz-kate@yandex.ru

Modern views on morphological examination of the liver under chronic diseases are reviewed in the paper. The main nosological entities requiring histological examination are outlined.

Key words: morphology, liver, liver biopsy, hepatitis