

# Морфологические признаки вирусных гепатитов В и С во взаимосвязи с некоторыми показателями цитолитического синдрома

Кузнецов П.Л., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Борзунов В.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Крохина Н.Б., к.м.н., с.н.с., Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург; Удилов В.С., к.м.н., врач-инфекционист инфекционного отделения № 3 МУ «ГКБ № 40», г. Екатеринбург; Береснева Е.М., председатель студенческого научного общества кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Русляков Д.В., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

## Morphological signs viral hepatitis B and C about relationship with some indicators of cytolyze syndrome

Kuznetsov P.L., Borzunov V.M., Krokhina N.B., Udilov V.S., Beresneva E.M., Ruslyakov D.V.

### Резюме

Биопсия печени традиционно используется для установления диагноза поражения печени, определения степени активности гепатита, определения стадии фиброза, решения вопроса о необходимости и последующего анализа эффективности противовирусного лечения. Морфологическая картина биоптатов имеет зависимость от этиологии поражающего агента. Выявлены различия между биоптатами больных хроническими вирусными гепатитами В, С и их сочетанием. Определена взаимосвязь между степенью гистологической активности и величиной протромбинового индекса.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, биопсия печени, патоморфология, протромбиновый индекс

### Summary

Biopsy is baked traditionally is used for determining of the diagnosis of defeat baked, the definitions of the degree of activity hepatitis, the definitions of stage fibrosis, answers about necessity of and following efficiency analysis of antiviral treatment. Morphological picture biopstat has dependence on etiologic startling agent. Are detected differences between biopstat ill chronic viral hepatitis B, C and their combination. Is determined relationship between degree histological activity and by the value of protrombin index.

**Key words:** viral hepatitis, morphology is baked, liver biopsy

### Введение

Распространенность хронической HCV-инфекции в различных странах варьирует в значительных пределах: в странах Скандинавии она оценивается как 0,15% населения, тогда как в Египте и Камеруне доля инфицированного населения составляет 44 % (Maertens G., Stuyver L., 1997). В России вирусом поражены 1-3% взрослого населения [1,2].

Из лиц, заразившихся вирусом гепатита С, лишь у 15% впоследствии происходит самопроизвольное излечение. У остальных 80-85% больных наблюдается хроническое течение инфекции с развитием хронического вирусного гепатита. Цирроз печени формируется у 10-20% больных хроническим гепатитом С за период 20-30 лет с момента заражения; у 1-5% больных хроническим гепатитом С развивается гепатоцеллюлярная карцинома. В то же время с момента постановки диагноза цирроза печени заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет 1-4% в год [1,2].

Клинически гепатит С протекает значительно легче, чем гепатит В. Отличительной особенностью гепатита С является малосимптомное течение, длительное время остающееся нераспознанным, так как заболевание протекает под маской других болезней органов пищеварения: гастритов, язв, холециститов и прочих. Однако, постепенное прогрессирование приводит к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Риск развития ГЦК в три раза выше, чем при инфекции вирусом гепатита В. Сочетанное заражение вирусами гепатитов С и В увеличивает вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы [1,2,3].

В многолетнем течении заболевания разграничивают три фазы: ост-рую, латентную и фазу реактивации. Острый гепатит С клинически неотличим от других ви-

Ответственный за ведение переписки -

Кузнецов Павел Леонидович,

620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189,

e-mail: kupa@mail.ru

русных гепатитов. Латентная фаза соответствует хроническому персистирующему течению HCV-инфекции при полном или почти полном отсутствии клинических проявлений, что может продолжаться в среднем 15–20 лет [1,4]. В ряде исследований показано, что в латентную фазу при гистологических исследованиях в 50% случаев выявляются признаки ХГС. В латентную фазу большинство инфицированных лиц считают себя здоровыми, оставаясь потенциальными источниками инфекции. Фаза реактивации соответствует началу клинически манифестной хронической стадии ГС с последующим развитием цирроза печени (в 25–50% случаев) и гепатокарциномы. У больных с гепатоцеллюлярной карциномой в 50–75% случаев обнаруживали маркеры ВГС [1,3,4].

Золотым стандартом в гепатологии признано гистологическое исследование биоптатов печени. Первая чрескожная биопсия печени проведена в 1923 году. На сегодня оптимальным способом получения биоптата печени является чрескожная пункционная трепан-биопсия печени под непрерывным ультразвуковым контролем с использованием доплерографических методов. В 1964 году экспериментально описана и в 1970 году проведена трансъюгулярная биопсия печени. К неинвазивным методикам определения степени фиброза и цирроза печени является транзитная эластография печени [5].

Без морфологической верификации в большинстве случаев клинический диагноз является недостаточно обоснованным. Необходимость выполнения биопсии печени перед назначением противовирусной терапии отражена в европейских консенсусах по лечению хронического вирусного гепатита С [6].

Цели биопсии печени:

- установление диагноза;
- исключение альтернативных диагнозов или выявление дополнительной патологии;
- определение степени активности гепатита;
- определение стадии фиброза;
- оценка риска развития цирроза печени;
- анализ эффективности применения препаратов (клинические испытания);
- решение о необходимости противовирусного лечения;
- решение о целесообразности лечения после неудачного первого курса противовирусной терапии;
- оценки эффективности терапии;
- прогнозирование развития гепатоцеллюлярной карциномы;
- оценка состояния трансплантата.

В вопросе противопоказаний к выполнению биопсии печени в настоящее время нет единого мнения. При условии непрерывного УЗ-контроля пункции, абсолютным противопоказанием может считаться только бессознательное (коматозное) состояние пациента либо отсутствие контакта с пациентом вследствие психической нестабильности. Наличие очаговой патологии печени (кист, гемангиом, солидных образований) не препятствует выполнению биопсии печени под УЗ-контролем при условии выбора безопасного акустического окна. Относи-

тельными противопоказаниями к биопсии печени являются: асцит, выраженная коагулопатия, заболевания с нарушением проницаемости сосудистой стенки, гнойно-воспалительные заболевания печени, билиарный блок, аллергические реакции на анестетики. В этих случаях решение о выполнении биопсии печени должно приниматься с учетом соотношения ее диагностической ценности и риска возможных осложнений [7].

С целью повышения объективизации морфологической картины при динамическом наблюдении патологического процесса рекомендован УЗ-контроль вмешательства с обязательным документированием зоны биопсии.

При гистологическом анализе материала, полученного при биопсии печени больного хроническим гепатитом, как правило, оценивается активность воспалительного процесса и стадия фиброза. В настоящее время предложено и используется большое количество систем для полуколичественной оценки результатов гистологического исследования. Из наиболее широко используемых следует отметить системы R.G.Knodell et al (1981), P.J.Scheuer (1991), K.G.Ishak et al. (1995), METAVIR (1996).

В соответствии с международными стандартами используется система оценки морфологических изменений METAVIR (стадия F0 = фиброз отсутствует, стадия F1 = портальный фиброз без септ, стадия F2 = портальный фиброз с единичными септами, стадия F3 = множественные септы без цирроза, стадия F4 = цирроз) [8,9,10].

Следует подчеркнуть, что, хотя изначально оценка индекса гистологической активности (ИГА) и фиброза (ИФ) были предложены для хронического вирусного гепатита, аналогичный подход применим и для других этиологических форм хронического гепатита, например, аутоиммунной или неустановленной этиологии.

*Цель исследования* - сравнительный анализ морфологических признаков поражения печени при хронической HCV-инфекции, хронической HBV-инфекции и при ко-инфекции HBV/HCV и выявление корреляции с лабораторными критериями синдрома цитолиза.

## Материалы и методы

Материалом исследования послужили биоптаты печени от 104 пациентов, проходивших обследование с проведением пункционной биопсии печени в МУ ГКБ №40. Пациенты были распределены на 3 группы. В I группу вошел 31 пациент, переносивший хронический вирусный гепатит С. Во II группе – лица, страдающие хроническим вирусным гепатитом В – 24 человека. В III группе – 49 пациентов с сочетанным течением вирусного гепатита В и С. Всем больным проведено обследование на маркеры вирусных гепатитов А, В, С и D.

Проводилось определение уровня общего билирубина и его фракций по Jendrassik L.R. et al., (1972), активности аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы по Колб В.Г. с соавт. (1976), определялись показатели гемостаза, протромбиновый индекс методом Kvik, уровень тромбоцитов методом подсчета количества тромбоцитов в камере Горяева с использованием фазово-контрастного микроскопа. С помощью коммер-

ческих тест-систем иммуноферментным анализом осуществлялось исследование на специфические маркеры вирусных гепатитов. Вирусная нагрузка определялась методом ПЦР.

Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах. Материал подвергали стандартной гистологической обработке с окраской серийных срезов гематоксилином, эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Использовались обзорные морфологические описания структурных нарушений в печени.

В гепатобиоптатах определяли индекс гистологической активности (ИГА) по Klodell R.G.: 0-3 балла - низкая, 4-8 баллов - минимальная, 9-12 баллов - умеренная, 13-17 баллов - высокая активность ХВГ С, а также степень фиброза с использованием гистологического индекса склероза (ГИС) по Desmet J.V.: F1 - слабый, F2 - умеренный, F3 - тяжелый фиброз, F4 - цирроз печени. Оценивались гистологические критерии ХВГ: портальные тракты, лимфоидные фолликулы в портальных и перипортальных зонах печеночной долики, гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов, пролиферация междольковых желчных протоков, наличие porto-портальных септ [8,9,10,11].

## Результаты и обсуждение

По результатам лабораторных исследований 31 пациент был поражен вирусом HCV. При моноинфекции HCV архитектура долек часто нарушена, портальные тракты умеренно расширены за счет фиброза и лимфоцитарной инфильтрации с неглубокими некрозами перипортальных гепатоцитов у единичных трактов в 100% случаев. По шкале определения ИГА некроз гепатоцитов оценивался в среднем на 2-3 балла. (иллюстрации к статье см. на цветной вкладке журнала)

В 100% случаев наблюдается инфильтрация ткани лимфоцитами, в 15 случаях (48,4%) инфильтрация лимфоцитами вплоть до образования лимфоидного фолликула в портальных трактах. Отмечается гидропическая дистрофия гепатоцитов в 100% случаев, а также жировая дистрофия единичных клеток у 71,0% пациентов с моно-С инфекцией.

Только у 11 пациентов (35,5%) была отмечена пролиферация междольковых желчных протоков. В 100% случаев обнаруживаются porto-портальные септы, из них 71,0% без инфильтрации, 29,0% - с инфильтрацией. Средний индекс гистологической активности у пациентов с HCV-инфекцией составляет 6,4. Средний гистологический индекс склероза 1,6.

Пациенты второй группы, изменения в гепатобиоптатах которых изучены, были поражены моно-НВВ-инфекцией. Один из гепатобиоптатов оказался малоинформативен, на основании остальных был проведен анализ. Портальные тракты в 23 биоптатах несколько расширены за счет фиброза и умеренной лимфоцитарной инфильтрации, со ступенчатым некрозом гепатоцитов. В 100% случаев наблюдается инфильтрация ткани единичными лимфоцитами. Отмечается гидропическая дистрофия гепатоцитов в 100% случаев. Местами, сближе-

ние портальных трактов, а также porto-портальные септы. У 14 пациентов (60,9%) был обнаружен феномен «матовостекловидных» гепатоцитов. Средний индекс гистологической активности у пациентов с НВВ-инфекцией составляет 5,2. Средний гистологический индекс склероза 2,0.

В третьей группе 49 печеночных биоптата были взяты у пациентов с ко-инфекцией В и С. Оценка проводилась по тем же критериям. Структура долек нарушена в 75,5% случаев (37 чел.), при этом портальные тракты либо расширены за счет фиброза и лимфоцитарной инфильтрации, либо встречаются варианты со сближенными портальными трактами. В 91,8% случаев (45 чел.) наблюдается лимфоцитарная инфильтрация, в большинстве случаев диффузная, но у 19 пациентов из 49 (38,8%) отмечено образование лимфоидных фолликула, у стольких же пациентов обнаружены лимфоидные скопления в виде «щепочек». Выявлена гетерогенность в характере дистрофии гепатоцитов. Наиболее часто, в 57,1% случаев встречается гидропическая дистрофия (у 28 пациентов), реже (20,4%) - умеренно выраженная жировая дистрофия гепатоцитов (10 пациентов).

Некроз гепатоцитов носит различный и встречается в 81,6% случаев (40 чел.). Иногда в одном биоптате наблюдается сочетание различных видов некрозов. При этом наиболее типичным является мелкоочаговый некроз гепатоцитов (25 чел.), затем крупноочаговый (8 чел.), ступенчатый (11 чел.), мостовидный (5 чел.). В 38,8% случаев (19 чел.) наблюдается пролиферация желчных протоков. Тельца Каунсильмена обнаружены у 11 пациентов, что составляет 22,4% от общей массы. Гранулы желчного пигмента встречаются в 18 из 49 биоптатов (36,7%). В 73,5% случаев у пациентов (35 чел.) формировались porto-портальные септы, в равном количестве с инфильтрацией и без инфильтрации. Средний индекс гистологической активности у пациентов с коинфекцией В и С составляет 7,6. Средний гистологический индекс склероза 1,7.

Таким образом морфологическая характеристика хронического гепатита С наряду с общими патоморфологическими признаками, присущими всем формам, независимо от этиологии, имеет достаточно четкие отличия от хронического гепатита В. Прежде всего это касается характера дистрофии гепатоцитов. Типичным (но не патномоничным) признаком хронического гепатита С является не очень сильно выраженная жировая дистрофия гепатоцитов, в части случаев имеет место сочетание жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов (рис. 1А). Некрозы гепатоцитов при гепатите С по сравнению с хроническим гепатитом В выражены гораздо слабее. Также достоверным признаком гепатита С является формирование лимфоидных фолликулов в портальных трактах и интралобулярно (рис. 1Б). При гепатите С чаще встречаются изменения желчных протоков в виде их пролиферации.

Морфологические неспецифические признаки поражения печени при хроническом гепатите В выражаются в виде гидропической дистрофии гепатоцитов, очагов некроза, лимфоцитарной инфильтрации, фиброза

портальных трактов и наличия ацидофильных телец Каунсильмена. У части пациентов обнаруживаются "матово-стекловидные" гепатоциты, как маркер HBsAg (рис. 2А, Б).

При ко-инфекции хронического гепатита С и В наблюдается более выраженное поражение печеночной ткани. Признаки, являющиеся характерными для гепатита В и С, встречаются одинаково часто и взаимоотяжеляют течение патологических процессов. При этом наблюдается более высокий индекс гистологической активности, по сравнению с моноинфекцией, а средний гистологический уровень склероза остается примерно на том же уровне.

Обязательным условием перед выполнением пункционной биопсии печени является определение степени выраженности коагулопатии. Традиционно используется общедоступная методика определения протромбинового индекса (ПТИ) и оценка уровня тромбоцитов. В синдром цитоллиза, помимо повышения активности трансаминаз, входят и другие показатели, в частности снижение уровня протромбина. Предположительно существует взаимосвязь между степенью гистологической активности и степенью фиброза с уровнем протромбина в крови при вирусных гепатитах. С целью выявления закономерностей степени ИГА и ГИС в зависимости от традиционных показателей гемостаза больные были распределены на группы по активности процесса и по степени склероза. Пациенты с ИГА<9 составили 1 группу (78 чел.), а ИГА>9 – вторую группу (26 чел.). По степени склероза пациентов так же разделили на две группы: ГИС=1 (группа 3 – 47 чел.) и ГИС>1 (группа 4 – 57 чел.).

В первой группе показатель тромбоцитов за сутки до пункционной биопсии составил  $246 \pm 35 \times 10^9/\text{л}$ , во 2 группе –  $209 \pm 27 \times 10^9/\text{л}$ , в третьей группе –  $252 \pm 51 \times 10^9/\text{л}$ , в четвертой –  $199 \pm 43 \times 10^9/\text{л}$ . При сопоставлении 1 и 2 групп установлены более выраженные колебания уровня тромбоцитов ( $p < 0,01$ ). Существенных различий между группами 3 и 4 установлено не было ( $p > 0,05$ ), также эти показатели не отличались от общепринятых норм.

При сравнении показателя ПТИ выявлены следующие значения:

в 1 группе уровень составил  $91 \pm 8 \%$ , во 2 группе –  $74 \pm 11 \%$  ( $p < 0,001$ ). Показатели в 3 группе –  $85 \pm 7 \%$ , в 4 группе –  $80 \pm 10 \%$  ( $p > 0,05$ ).

Выявлено, что у пациентов с более выраженным индексом гистологической активности показатели гемостаза имеют тенденцию к значимому снижению, что является пороговым уровнем для выполнения пункционной биопсии печени. Значимых различий среди пациентов двух групп с различной степенью склероза не выявлено. Таким образом, существует определенная корреляция между уровнем протромбинового индекса и степенью гистологической активности патологического процесса.

## Выводы

1. К типичным признакам хронического гепатита С относится умеренная жировая дистрофия гепатоцитов, имеет место сочетание жировой и гид-ропической дистрофии гепатоцитов, некрозы выражены слабо, встречаются изменения желчных протоков в виде их пролиферации, лимфоидные фолликулы обнаруживаются как в портальных трактах, так и интралобулярно.

2. К морфологическим признакам хронического вирусного гепатита В относится: расширение портальных трактов за счет фиброза и умеренной лимфоцитарной инфильтрации, ступенчатый некроз гепатоцитов, гидропическая дистрофия гепатоцитов, сближение портальных трактов, porto-портальные септы, реже обнаруживаются «матовостекловидные» гепатоциты.

3. Поражение печеночной ткани более выражено при сочетанном течении хронических вирусных гепатитов В и С, при котором наблюдается более высокий индекс гистологической активности, по сравнению с моноинфекцией, а средний гистологический уровень склероза остается примерно на том же уровне.

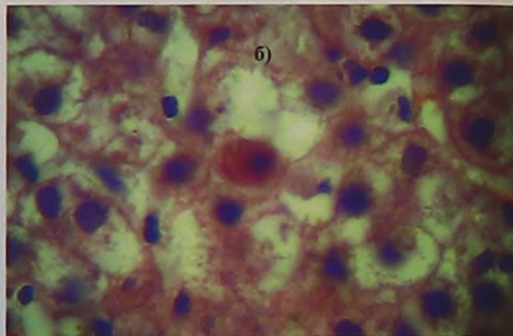
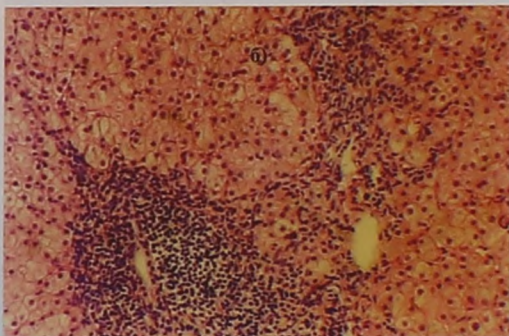
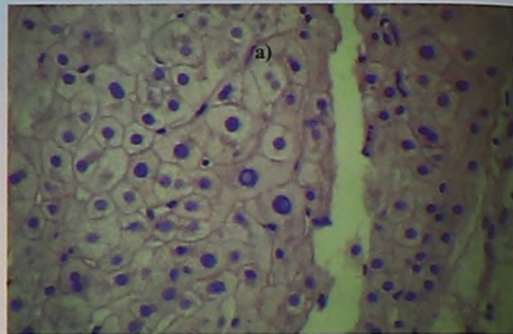
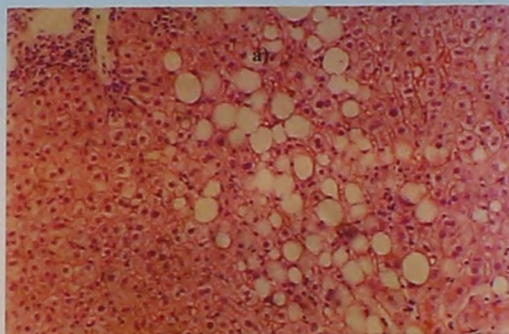
4. Снижение протромбинового индекса более значимо у лиц с выраженным индексом гистологической активности (ИГА>9), однако уровень тромбоцитов в периферической крови сохраняется в пределах нормальных значений. ■

## Литература:

1. Ястребова О.Н. Гепатит С. – Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2006.
2. Серов В.В., Лапши К. Морфологическая диагностика заболеваний печени/АМН СССР. – М.: Медицина, 1989.
3. Ferreira-Gonzalez A, et al. *Semin Liver Dis* 2004;24:9-18.
4. Alter H.J. To C or not to C: These are the Questions. *Blood*, 1995, 85(7): 1681-95.
5. Зубов А.Д. Диагностическое значение пункционной биопсии печени при хроническом вирусном гепатите С. *Гастроэнтерология*, 2009 (тематический номер); Клинический разбор, с.279-281.
6. Saadeh S, Cammell G., Carey W.D., Younossi Z, Barnes D., Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*, Vol.33, No.1, 2001. С. 196-200.
7. Васильев А.Ю. Пункционная биопсия печени под контролем ультра-звукового исследования; А.Ю. Васильев *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 1998. – №6. — С. 2326.
8. Веденская С.С. Характеристика патоморфологических изменений печени у больных хроническим вирусным гепатитом С молодого возраста с различными генотипами HCV/ С. С. Веденская, М. П. Груздев, Н. Б. Крохина. *Уральский медицинский журнал* - №4(58) 2009. – С.61-65.
9. Крохина Н.Б. Морфологическое исследование печени в оценке факторов прогноза при хроническом вирусном гепатите С; Н.Б.Крохина, Т.М.Мельникова. *Вестник уральской медицинской академической науки*, 2008, №3. –С.42-44.
10. Серов В.В. Сравнительная морфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С. *Российский журнал гастроэнтерол., гепатол и колопроктол* 1999; 9(1): 36 – 40.
11. Базарный В.В. Активность трансаминаз как маркер фиброза печени при вирусном гепатите С; Базарный В.В., Крохина Н.Б., Бессонова Е.Н., Беспалова В.В., Солодовников А.Г. В сб. науч. трудов: Совершенствование высокотехнологичной медицинской помощи населению Свердловской области – Екатеринбург: Изд-во «Чароид», 2006. С.281-283.

**Морфологические признаки вирусных гепатитов В и С во взаимосвязи с некоторыми показателями цитолитического синдрома**

*Кузнецов П.Л., Борзунов В.М., Крохина Н.Б., Удилов В.С., Береснева Е.М., Русяков Д.В.*



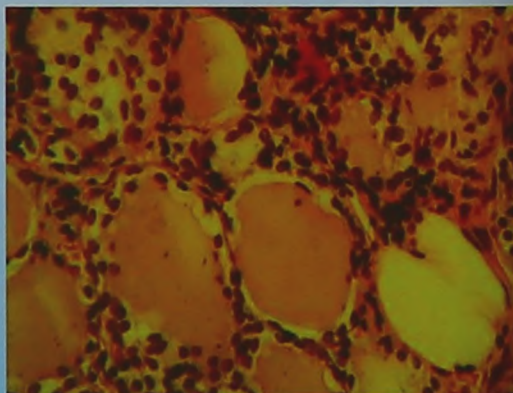
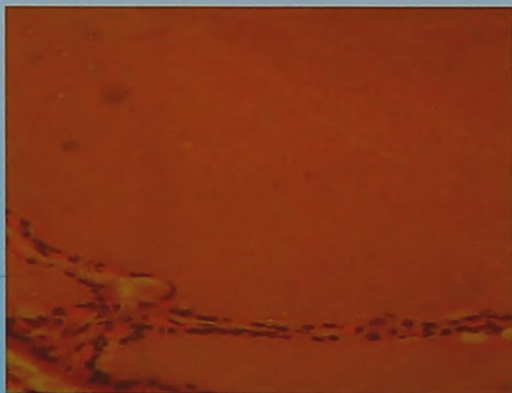
**Рис.1. Гепатобиоптат при вирусном гепатите С. .  
Окраска гематоксилином и эозином. X100**

- А). Крупнокапельная жировая дистрофия, диффузная гидропическая белковая дистрофия гепатоцитов.  
Б). Лимфоцитарная инфильтрация.*

**Рис.2 Гепатобиоптат при гепатите В.  
Окраска гематоксилином и эозином. X400**

- А) Матово-стекловидные гепатоциты.  
Б) Тельце Каунсельмена.*

**Возможности коррекции тиреоидной дисфункции прерывистой гипобарической гипоксией**  
*Васильева Н.А., Рузов В.И., Балыкин М.В., Васильева Е.В.*



**Рис.1. Ув. X400**

- А. Морфологическая картина ЩЖ после отмены левотироксина натрия. Окр. гематоксилином и эозином  
Б. Морфологическая картина ЩЖ на 15-е сутки действия ПГТ. Окр. тирофуксином по Ван Гизону.*