

Гистологическая оценка стадии и степени хронического гепатита

K.Ishak, A.Baptista, L.Bianchi, F.Callea, J.Grootes, F.Gudat,
H.Denk, V.Desmet, G.Korb, R.MacSweeni, M.Phillips, B.Portmannl,
H.Paulsen, P.Scheuer, M.Schmid, H.Thaler

Armed Forces Institute of Pathology, Washington, USA, University of Lisbon, Lisbon, Portugal, Hofstetten, Switzerland, Servizio di Anatomia e Istologia Patologica, Spedali Civili, Brescia, Italy, Department of Medicine, University of Leuven, Leuven, Belgium, Institute for Pathology, University of Basel, Basel, Switzerland, Department of Pathology, University of Graz, Graz, Austria, Department of Pathology, University of Leuven, Leuven, Belgium, Weiden, Germany, Department of Pathology, Western Infirmary, University of Glasgow, Glasgow, UK, Department of Pathology, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK, Frederiksberg, Denmark, Watt, Switzerland, Vienna, Austria

Недавно эксперты обсуждали номенклатуру и классификацию хронического гепатита. В 1968 году мы предложили простую гистологическую классификацию [1], однако в последующем была получена важная информация о вирусах и других причинах хронического гепатита, что заставило пересмотреть подходы к интерпретации результатов биопсии печени. Мы не хотели бы подробно обсуждать наиболее адекватную номенклатуру, однако, по мнению некоторых авторов, в 90-х годах было бы неправильным выделять только хронический персистирующий гепатит, хронический активный гепатит и хронический лобулярный гепатит [2-4]. Мы согласны с тем, что с точки зрения врача наиболее важное значение для выбора метода лечения имеет этиология гепатита. Однако если установлена этиология, гистологические данные помогают клиницисту выбрать адекватную тактику ведения пациента.

В данной статье обсуждаются морфологические изменения, которые следует учитывать при оценке степени и стадии хронического гепатита, и предложен метод полуколичественного их анализа с расчетом индекса гистологической активности. Результаты анализа должны быть отражены в гистологическом заключении.

Степень и стадия

Степень и стадию заболевания традиционно определяли в онкологии. Степень отражает степень дифференцировки опухоли, а стадия — ее распространение. Те же принципы могут быть применены при классификации неопухолевых заболеваний, таких как хронический гепатит [3]. Степень гистологических изменений позволяет описать некрвоспалительную активность хронического гепатита. Стадия же указывает на выраженность фиброза и нарушения архитектуры печени (т.е. отражает структурное прогрессирование заболевания), которые считают следствием некрвоспалительного процесса.

Цель выделения стадии и степени — оценить гистологические изменения, которые характеризуют тяжесть течения и прогрессирование хронического гепатита и могут также иметь прогностическое значение. Для оценки могут использовать количественные индексы, что позволяет провести полуколичественный анализ гистологической картины. Возможность точной классификации степени и стадии гепатита при биопсии печени ограничена, поэтому при интерпретации результатов морфологического исследования следует учитывать размер и качество биоптата. Если

В 1995 г. в J. Hepatology была опубликована статья, в которой группа ведущих морфологов мира под руководством К. Ishak предложила новую методику полуколичественной оценки степени активности воспаления и выраженности фиброза печени по результатам пункционной биопсии печени. В настоящее время эта методика, которую называют шкала Ishak, одна из наиболее широко используемых в мире среди морфологов при оценке поражения печени.

Таблица 1. Модифицированный индекс степени гистологической активности: некрвоспалительные изменения

	Индекс
<i>А. Перипортальный или перисептальный межлочечный гепатит (ступенчатый некроз)</i>	
Отсутствует	0
Легкий (очаговые, отдельные портальные тракты)	1
Легкий/умеренный (очаговый, большинство портальных трактов)	2
Умеренный (охватывает <50% трактов или септ)	3
Тяжелый (охватывает >50% трактов или септ)	4
<i>В. Сливной некроз</i>	
Отсутствует	0
Очаговый	1
Некроз 3 зоны в некоторых областях	2
Некроз 3 зоны в большинстве областей	3
Некроз 3 зоны + единичные порто-центральный (P-C) мостовидный	4
Некроз 3 зоны+множественный порто-центральный мостовидный	5
Панацинарный или мультиацинарный некроз	6
<i>С. Фокальный (очаговый) литический некроз, апоптоз и фокальное воспаление*</i>	
Отсутствует	0
Один очаг или менее на 10 полей зрения	1
2-4 очага на 10 полей зрения	2
5-10 очагов на 10 полей зрения	3
Более 10 очагов на 10 полей зрения	4
<i>Д. Портальное воспаление</i>	
Нет	0
Легкое в некоторых или всех портальных трактах	1
Умеренное в некоторых или всех портальных трактах	2
Умеренное/выраженное во всех портальных трактах	3
Выраженное во всех портальных трактах	4

*Не включает в себя воспалительную инфильтрацию синусоидов
Максимальное значение индекса 18.

Дополнительные изменения, которые следует указывать, хотя их количественный анализ не проводится:

Воспаление и повреждение желчных канальцев
Лимфоидные фолликулы
Легкий, умеренный и выраженный стеатоз
Дисплазия гепатоцитов (крупно- или мелкоклеточная)
Аденоматозная гиперплазия
Депозиты железа или меди
Внутриклеточные включения (PAS-положительные, тельца Мэллори)

Иммуногистохимические данные:

Необходимо указывать информацию о вирусных антигенах, субпопуляциях лимфоцитов и других изменениях

анализируется большое число биопсий, например, в рамках клинического исследования противовирусных средств, то точность классификации повышается. Мы не считаем, что полуколичественная оценка стадии и степени гепатита необходима в обычной практике (как альтернатива простому описанию результатов биопсии). Однако применение подобной классификации необходимо в исследованиях новых агентов и схем противовирусной терапии, так как полуколичественный анализ позволяет сравнивать результаты различных исследований.

Кроме того, выделение стадии и степени гепатита может иметь определенное прогностическое значение и оказать влияние на тактику ведения пациента.

Например, у пациента с хроническим гепатитом низкой степени активности (другими словами, с легким хроническим гепатитом) прогноз часто более благоприятный, чем у пациента с высокой активностью (т.е. тяжелым гепатитом). С другой стороны, течение и прогноз хронического гепатита невозможно предсказать, если не известны причина, активность репликации вируса и иммунного ответа, ответ на противовирусную терапию и наличие суперинфекции.

Изучение стадии и степени гистологических изменений имеет важное научное значение. Точная оценка гистологических данных позволяет оценить их взаимосвязь с клиническими исходами, например, важность мостовидного фиброза для развития цирроза у пациентов с HCV-инфекцией.

На основании каких гистологических данных следует оценивать степень активности?

При оценке степени активности следует учитывать признаки повреждения гепатоцитов в сочетании с распространенностью лимфоцитарной инфильтрации, характерной для некоторых форм хронического гепатита, в том числе вирусного, аутоиммунного и лекарственного, а также гепатита неизвестной этиологии. По гистологической картине хронический гепатит сходен с другими хроническими воспалительными заболеваниями печени, такими как первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, а также болезнь Вильсона и дефицит α_1 -антитрипсина, однако указанные состояния следует рассматривать отдельно. Соответственно, они не обсуждаются в данной статье. Злоупотребление алкоголем также может привести к появлению гистологических признаков хронического гепатита, который в некоторых случаях связан с инфекцией, вызванной вирусом гепатита, однако классический алкогольный стеатогепатит не включен в данную классификацию, учитывая особенности гистологической картины.

По нашему мнению, при оценке степени активности следует учитывать наличие портальной, перипортальной и интраацинарной воспалительной инфильтрации и различных форм повреждения и некроза гепатоцитов (табл. 1): фокальный некроз и апоптоз гепатоцитов, ступенчатый некроз (межуточный гепатит), простой сливающийся некроз (гибель группы гепатоцитов без четкой зональной локализации или мостовидного характера), зональный сливной некроз (зона 3), мостовидный некроз, соединяющий сосудистые структуры и панацинарный или мультиацинарный некроз. Мы поддерживаем использование термина “межуточный гепатит”, а не “ступенчатый некроз”, так как многие формы повреждения печени при этом процессе являются скорее следствием апоптоза, а не некроза [5]. Термин “мостовидный некроз”, по нашему мнению, следует использовать только для описания соединения портальных трактов и печеночных венул. Эти изменения, которые, вероятно отражают некроз ацинарных зон 3, часто начинающийся в перивенулярного некроза, в прогностическом и патогенетическом отно-

Таблица 2. Модифицированная классификация стадии гепатита: изменения архитектуры, фиброз и цирроз

	Индекс
Фиброза нет	0
Распространение фиброза на некоторые портальные тракты ± короткие фиброзные септы	1
Распространение фиброза на большинство портальных трактов ± короткие фиброзные септы	2
Распространение фиброза на большинство портальных трактов и единичные порто-портальные септы	3
Распространение фиброза на портальные тракты с множественными порто-портальными и порто-центрными септами	4
Выраженный мостовидный фиброз с единичными узлами (неполный цирроз)	5
Вероятный или определенный цирроз	6
Максимальное значение индекса	6

Дополнительные изменения, которые следует указывать:

Интраацинарный фиброз, перивенулярный фиброз, флeбосклероз терминальных печеночных венул

шении отличаются от слияния портальных трактов. Последнее обычно происходит при распространении ступенчатых или лестничных некрозов (подробную информацию об этих и других морфологических терминах см. [6]).

Какие гистологические изменения следует учитывать при выделении стадии?

При классификации стадии следует учитывать наличие фиброза, нарушения архитектуры и цирроза (табл. 2). При наличии цирроза бывает очень трудно интерпретировать результаты анализа небольшого биоптата, что необходимо принимать во внимание.

Необходима ли полуколичественная классификация степени и стадии гепатита?

Необходимость критической оценки гистологических изменений печени в клинических исследованиях привела к разработке различных классификаций заболеваний печени. Однако в обычной клинической практике вполне достаточно описания соответствующих гистологических признаков, в то время как их количественный анализ, как правило, не требуется. Для общей оценки тяжести хронического гепатита могут быть, например, использованы термины “минимальный”, “легкий”, “средне-тяжелый” или “тяжелый” гепатит, которые предполагают морфологическую интеграцию различных изменений.

В качестве примера ниже приведены описание биоптата печени и результаты его полуколичественного анализа.

“Архитектура печени сохранена, однако портальные тракты расширены, а короткие септы выходят за их пределы, но не формируют мостовидные соединения между сосудистыми структурами. Портальные тракты инфильтрированы лимфоцитами с образованием лимфоидных фолликулов с герминативными центрами. Межуточный гепатит (ступенчатые некрозы) минимальный. Отмечено легкое повреждение желчных канальцев в виде отека эпителия и незначительной его инфильтрации лимфоцитами. В ацинусах определяются отдельные небольшие очаги некрозов и инфильтрации лимфоидными клетками и макрофагами. Видны немногочисленные ацидофильные тельца. Сливающийся и порто-центральный мостовидный не-

роз отсутствует. Жировая дистрофия легкая. Гемосидероза нет. Включения α_1 -антитрипсина отсутствуют.

Заключение: легкий хронический гепатит с лобулярным компонентом без мостовидного некроза, соответствующий диагнозу хронического гепатита С.”

Степень: (A)1+(B)0+(C)2+(D)3; суммарный индекс =6. Стадия = 2

Валидация классификаций гепатита

Приемлемая классификация степени и стадии гепатита должна обладать рядом характеристик. Во-первых, она должна включать в себя показатели, которые имеют значение для оценки тяжести и распространенности заболевания, а также прогноза. Во-вторых, классификация должна быть несложной, удобной и воспроизводимой (при анализе гистологической картины одним и тем же патологоанатомом в динамике и при изучении одного и того же биоптата разными патологоанатомами) [7]. В-третьих, классификация должна быть полезной для клинициста, а также для клинических исследований. Воспроизводимость сама по себе не представляет ценности, если врач не может интерпретировать полученные данные. В связи с этим часто приходится мириться с компромиссом между сложностью и воспроизводимостью.

Какие полуколичественные классификации существуют сегодня?

В настоящее время используется или предложено несколько классификаций стадии и степени хронического гепатита [6,8-10]. Наиболее популярен индекс гистологической активности, предложенный Knodell и соавт. [8]. Его применение уже позволило сравнить результаты лечения и наблюдения нескольких групп больных хроническим вирусным гепатитом. Представляется вероятным, что и в будущем многие патологоанатомы и гепатологу продолжать пользоваться этим индексом.

Однако применение индекса Knodell сопряжено с некоторыми проблемами [3], поэтому мы считаем целесообразной его модификацию. Эти проблемы включают в себя следующие:

1. Первые три категории индекса гистологической

активности (перипортальный ± мостовидный некроз, интралобулярная дегенерация и фокальный некроз, портальное воспаление) отражают степень активности, поэтому полученные индексы не следует суммировать с индексом фиброза, который является показателем стадии заболевания.

2. Первая категория включает в себя как ступенчатые некрозы, так и мостовидный фиброз, хотя мы считаем целесообразным рассматривать эти формы поражения печени по отдельности.

3. Для всех 4 категорий предложено указывать индексы от 0 до 10 или от 0 до 4, однако цифры пропущены. Например, описаны показатели 0, 1, 3 и 4, в то время как описание индекса 2 отсутствует. Соответственно, у патологоанатома может возникнуть вопрос, можно ли указывать промежуточное значение 2.

4. В некоторых случаях индексы оценивают на основании сочетания распространенности и тяжести изменений. В некоторых случаях патологоанатомы сталкиваются с трудностями, если распространенность и тяжесть (например, портального воспаления) не совпадают друг с другом.

5. При статистическом анализе необходимо учитывать, что значения индексов не являются непрерывными переменными.

Какую классификацию следует применять в будущем?

Индекс гистологической активности Knodell [8] имеет преимущества перед другими классификациями. Он позволяет рассчитать ряд показателей, которые могут оказаться полезными при оценке результатов противовирусной терапии различными средствами. В связи с этим мы предлагаем модифици-

ровать индекс гистологической активности (табл. 1 и 2) с учетом критических замечаний, высказанных выше. Однако каждый патологоанатом может сам выбрать наиболее удобную для него классификацию. Во многих случаях необходимо создавать специальные системы, чтобы ответить на определенные вопросы. Модифицированный индекс гистологической активности можно считать моделью, которую следует использовать для оценки хронического гепатита в целом. При необходимости он может быть дополнен другими признаками, такими как лимфоидные фолликулы или повреждение желчных канальцев. Мы считаем его пригодным для полуколичественного анализа биоптатов печени в клинических исследованиях.

1. De Groote J, Desmet V, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Shmid M, Uehlinger E, Wepler W. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; ii: 626-28.
2. Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary. *Gastroenterology* 1993; 105: 274-78.
3. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
4. Ishak KG. Chronic hepatitis. Morphology and nomenclature. *Modern Pathol* 1994; 7: 690-713.
5. Powell LW. The nature of cell death in piecemeal necrosis: is order emerging from chaos? *Hepatology* 1987; 7: 794-96.
6. Bianchi L, Gudat E. Chronic hepatitis. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Portmann B, Burt AD, eds. *Pathology of the Liver*; 3rd Edn: Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994; 349-95.
7. Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevallier M, Degott C, Deugnier Y, Fabre M, Reynes M, Voigt JJ, Zafrani ES. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
8. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-35.
9. Lok ASF, Lindsey I, Scheuer P, Thomas HC. Clinical and histological features of delta infection in chronic hepatitis B virus carriers. *J Clin Pathol* 1985; 38: 530-33.
10. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-74.