

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист патологоанатом
Департамента здравоохранения
города Москвы

д.м.н., профессор
О.В. Зайратьянц



«18» ДЕКАБРЯ 2023 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Российским обществом
патологоанатомов

Президент Российского
общества патологоанатомов,
Д.М.Н.

Ф.Г. Забозлаев



«20» ДЕКАБРЯ 2023 г.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

методические рекомендации № 57

Москва 2023

УДК 616.3
ББК 54.13
П20

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», организационно-методический отдел по патологической анатомии.

Составители:

Зайратьянц О.В., главный внештатный специалист патологоанатом Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист-эксперт патологоанатом Росздравнадзора по ЦФО, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, д.м.н. профессор, вице-президент Российского и председатель Московского обществ патологоанатомов;

Каниболоцкий А.А., заведующий организационно-методическим отделом по патологической анатомии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», к.м.н., доцент по кафедре судебной медицины и медицинского права, член Президиума Российского общества патологоанатомов;

Зайратьянц Г.О., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий отделением - врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ им. С.С.Юдина ДЗМ», к.м.н.;

Рябоштанова Е.И., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, д.м.н. профессор;

Красненкова С.Ф., ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, специалист организационно-методического отдела по патологической анатомии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»;

Рецензенты:

Кактурский Лев Владимирович — научный руководитель ФГБНУ «НИИ морфологии человека имени А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», главный специалист-эксперт по патологической анатомии Росздравнадзора, почетный член Российского общества патологоанатомов, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор.

Забозлаев Федор Георгиевич — профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России, главный внештатный специалист по патологической анатомии ФМБА России, заведующий патологоанатомическим отделением ФНКЦ ФМБА России, президент Российского общества патологоанатомов, д.м.н., Заслуженный врач РФ.

Патологоанатомическая диагностика вирусного гепатита с: методические рекомендации / составители: О.В. Зайратьянц, А.А. Каниболоцкий, Г.О. Зайратьянц [и др.]. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023. – 32 с.

Принято решение Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы и Российским обществом патологоанатомов (Протокол № 13/1 от 20.12.2023 г.) рекомендовать методические рекомендации к печати и последующему внедрению в практику московского здравоохранения.

Предназначение. Данные методические рекомендации предназначены для врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов

ISBN

© Коллектив авторов, 2023
©ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023

Оглавление

Список сокращений	4
Введение. Требования к морфологическому исследованию биопсий печени	5
Острый вирусный гепатит С	5
Хронический вирусный гепатит С	
Исходы вирусного гепатита С	
Системные (внепеченочные) проявления хронического вирусного гепатита С	
Литература	30

Список сокращений

Вирус гепатита С – HCV

Острый вирусный гепатит В – ОВГ В

Острый вирусный гепатит С – ОВГ С

Хронический вирусный гепатит В – ХВГ В

Хронический вирусный гепатит С – ХВГ С

Введение. Требования к морфологическому исследованию биопсий печени

Морфологическое исследование биопсий печени остается «золотым стандартом» диагностики ее заболеваний, несмотря на внедрение в практику неинвазивных методов определения тяжести воспалительного процесса и маркеров фиброза печени, тем более, при хроническом вирусном гепатите С (ХВГ С) клинико-лабораторные проявления нередко не соответствуют тяжести поражения печени, вплоть до формирования цирроза и развития гепатоцеллюлярного рака [1 - 3]. Патологоанатомическое исследование пункционного или интраоперационного биоптата позволяет уточнить диагноз, активность, стадию и прогноз заболевания, а также оценить эффективность терапии, для чего производятся повторные пункционные биопсии печени. В ряде случаев биопсия незаменима для диагностики коморбидной (сочетанной) патологии печени [2]. Однако с учетом риска развития осложнений, как любой инвазивной процедуры, некоторые современные рекомендации предлагают производить пункционную чрезкожную биопсию печени только в случаях, когда неинвазивные методы не позволяют уточнить диагноз, степень тяжести и стадию болезни [4].

Для получения объективной морфологической информации пункционный биоптат должен быть *длинной, как минимум, 1 см, и содержать не менее 10 портальных трактов*. Помимо обзорной окраски гистологических препаратов гематоксилином и эозином, *обязательно их окрашивание для визуализации соединительной ткани*, например, по ван Гизону, Массону и т.д. Целесообразны также визуализация ретикулярных волокон различными методами и проведение PAS-реакции [2, 3].

Следует учитывать, что воспалительные изменения и фиброз печени при вирусных гепатитах С минимальной активности могут быть очаговыми, и пункционная биопсия в таких случаях оказывается недостаточно информативной [2].

Острый вирусный гепатит С

При остром вирусном гепатите С (ОВГ С) биопсийное исследование производится редко, так как клинико-лабораторные проявления заболевания обычно либо отсутствуют, либо слабо выражены [2]. Так как характер течения заболевания у большинства больных даже без иммуносупрессии первично хронический, под термином «гепатит С» нередко подразумевают хронический гепатит С [3]. Однако у пациентов старших возрастных групп и у лиц с иммунным дефицитом, в том числе вследствие иммуносупрессивной терапии, он может проявляться ярче, описаны даже наблюдения фульминантного ОВГ С [5].

HCV прямым цитопатическим эффектом практически не обладает (хотя пораженные вирусом гепатоциты, как и при других вирусных гепатитах, хотя и в меньшей степени, становятся мишенями для Т-лимфоцитов-киллеров и НК-клеток), а характерные для него мутации («квазивиды» HCV), ускользают от иммунной системы и не вызывают клеточную или иммунокомплексную цитотоксичность. Этим обусловлены преимущественно слабо выраженные морфологические изменения печени при ОВГ С [1-3].

Выявляется диффузное поражение печени со слабо или умеренно выраженной, крайне редко – значительной воспалительной мононуклеарной (преимущественно лимфоцитарной) инфильтрацией портальных трактов и, в меньшей степени, внутريدольковой паренхимы. Перипортальная воспалительная инфильтрация в очагах некроза гепатоцитов с разрушением пограничной пластинки получила названия «перипортальная активность» или «перипортальный гепатит» («пограничный гепатит») (Рис. 1, а, б) [1-3].

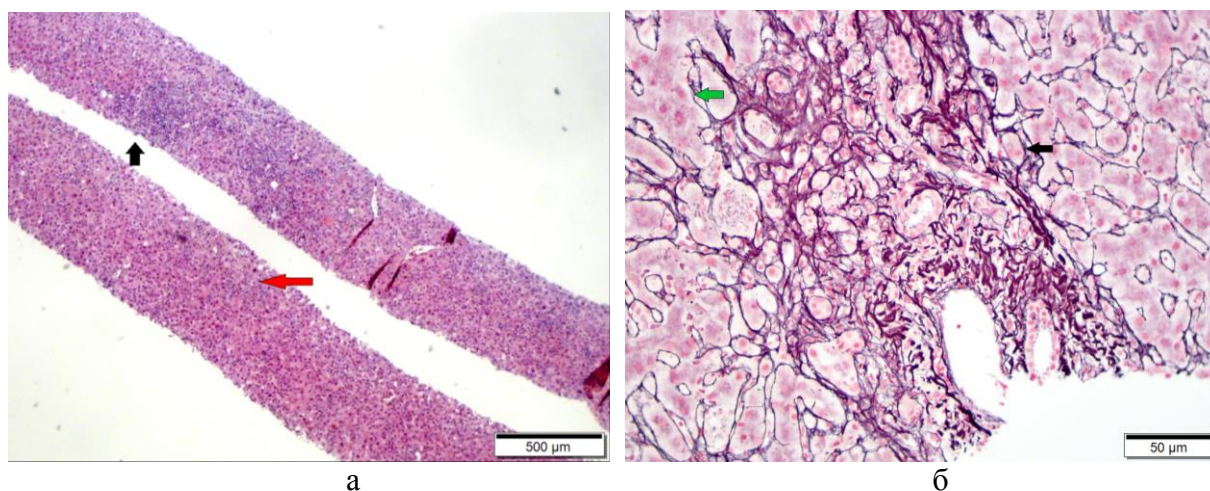


Рис. 1, а, б. Острый вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а - дольковое строение сохранено, балочное строение печеночных долек нарушено (красная стрелка), внутريدольковая, портальная и перипортальная (перипортальная активность или перипортальный гепатит, черная стрелка) лимфо-макрофагальная инфильтрация; б - ретикулярные волокна окружают небольшие перипортальные группы некротизированных гепатоцитов (черная стрелка) и утолщенные балки из регенерирующих гепатоцитов (зеленая стрелка); а - окраска гематоксилином и эозином, б - импрегнация ретикулярных волокон; а - х 10, б – х 120 (из: https://librepathology.org/wiki/Нepatitis_C)

Гидропическая (баллонная) и жировая дистрофия гепатоцитов слабо- или умеренно выражены. Жировая дистрофия гепатоцитов (стеатоз) – характерный, но не специфический признак ОВГ С [1-3]. Перипортальный стеатоз считается характерным для генотипа 3 HCV [6]. Существует мнение, что жировая дистрофия гепатоцитов вторична, не специфична и прямо не связана с реакцией клеток на HCV. Сочетание гидропической

(баллонной) и мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов придает им «пенистый» макрофагоподобный вид (Рис. 2, а) [1-3, 5]. Также умеренно выражен *внутридольковый холестаз* с интрацеллюлярными желчными включениями бурого цвета в гепатоцитах и накоплением желчи в канальцах, однако встречается *холестатический вариант ОБГ С* [3].

Гибель гепатоцитов представлена, как и при других вирусных гепатитах, их некрозом в результате, прежде всего, иммунного цитолиза, и апоптозом. Выделяют некроз единичных гепатоцитов или их групп в разных зонах долек на расстоянии от портальных трактов и центральных вен (*пятнистые некрозы*), *перипортальные и центролобулярные*, разной величины *ступенчатые некрозы*, вплоть до *мостовидных (порто-центральных, порто-портальных или центрально-центральных)*, *субмассивные или массивные (панацинарные и мультиацинарные)* [1-3]. При ОБГ С крупные очаги некроза, особенно такие, как мостовидные или массивные практически не встречаются [2, 3].

Для *апоптоза* характерна эозинофилия цитоплазмы и пикноз ядер гепатоцитов (*апоптотические тельца, тельца Каунсильмена*). Фрагменты гепатоцитов после их лизиса или апоптоза фагоцитируются макрофагами воспалительного инфильтрата и синусоидными звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (клетками Купфера). Типична гиперплазия клеток Купфера с накоплением в них фагоцитированных фрагментов гепатоцитов и липофусцина. Гибель гепатоцитов в сочетании с их регенераторной пролиферацией, внутридольковая воспалительная инфильтрация, расширение пространств Диссе и гиперплазия клеток Купфера могут приводить к нарушению балочной структуры печеночных долек (см. рис. 2, а) [1-3].

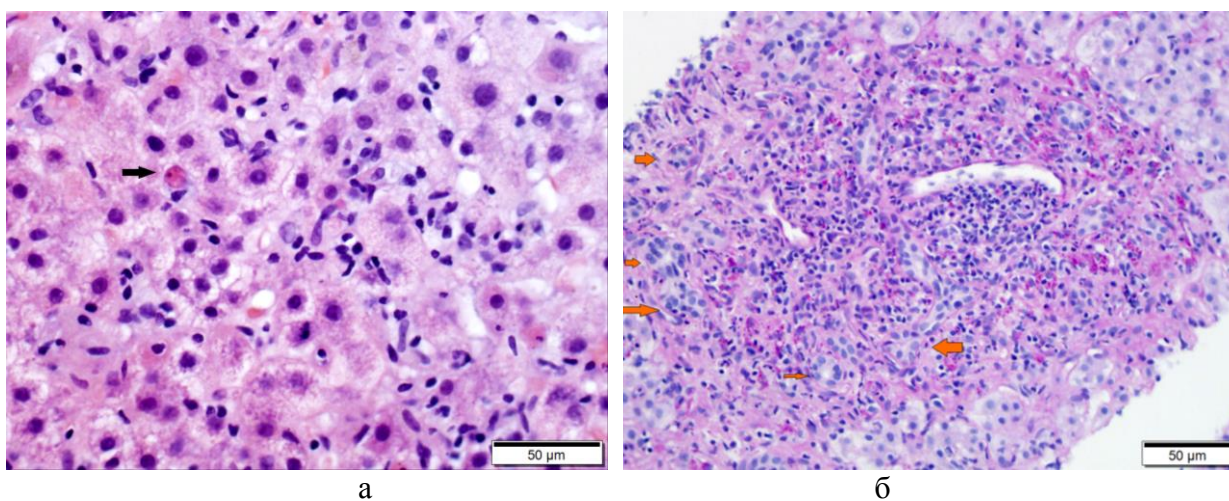


Рис. 2, а, б. Острый вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени: а - балочное строение печеночной дольки нарушено, гидропическая и мелкокапельная жировая дистрофия («пенистые» макрофагоподобные гепатоциты), регенераторные изменения с беспорядочным в балках расположением полиморфных гепатоцитов, внутридольковая

умеренная лимфо-макрофагальная инфильтрация и гиперплазия клеток Купфера. Стрелка указывает на тельце Каунсильмена (апоптоз гепатоцита); б - пролиферация желчных протоков (стрелки) портального тракта с умеренной лимфо-макрофагальной инфильтрацией и слабо выраженной перипортальной активностью; а - окраска гематоксилином и эозином, б - PAS-реакция, а, б - х 120 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

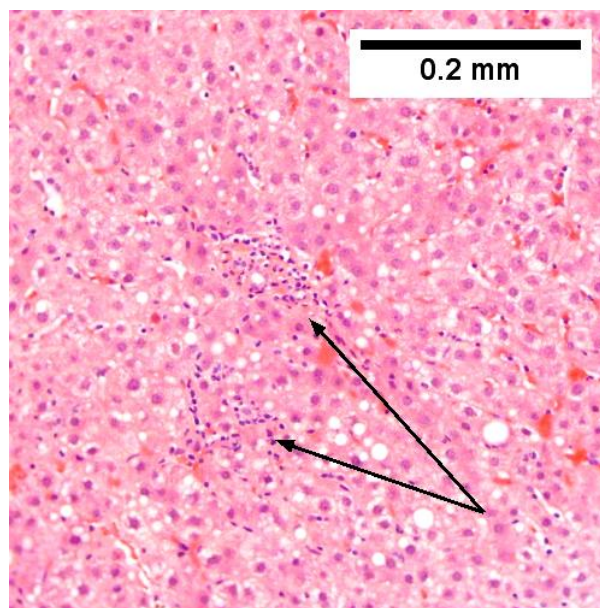
При более тяжелом течении ОБГ С в портальных трактах наблюдается пролиферация желчных протоков, которая трудноотличима от их изменений при обструктивных заболеваниях желчных путей (Рис. 2, б) [2].

Дифференциальному диагнозу помогает наличие, прежде всего, внутридольковой воспалительной лимфо-макрофагальной инфильтрации и преимущественно лимфоидной инфильтрации портальных трактов с формированием в части наблюдений лимфоидных фолликулов со светлыми центрами, особенно характерных для ХВГ С. Дифференцировать ОБГ С с хроническим гепатитом позволяет отсутствие признаков фиброза [2, 3].

Хронический вирусный гепатит С

Морфологические изменения печени при хроническом вирусном гепатите С (ХВГ С) в целом сходны с описанными для ОБГ С, за исключением прогрессирующего фиброза, и также нередко слабо выражены [1-3].

Значительная часть гепатоцитов при ХВГ С подвергается *баллонной и жировой дистрофии, а также апоптозу, с образованием телец Каунсильмена* (Рис. 3, а, б; см. рис. 2, а).



а

б

Рис. 3, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а, б – балочное строение нарушено, мелко-, средне- и крупнокапельная жировая и гидропическая дистрофия гепатоцитов («пенистые» макрофагоподобные гепатоциты),

регенераторные изменения с беспорядочным расположением в балках полиморфных гепатоцитов, гиперплазия клеток Купфера, единичные эозинофильные тельца Каунсильмена (апоптоз гепатоцитов); внутридольковые скопления лимфоцитов и макрофагов в виде цепочек по ходу балок и в очагах пятнистого некроза гепатоцитов (б, стрелки). Окраска гематоксилином и эозином; а - х 120 (а - препарат И.А.Морозова, б - из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C).

Электронномикроскопически в цитоплазме гепатоцитов обнаруживают вирионы HCV (Рис 4, а, б).

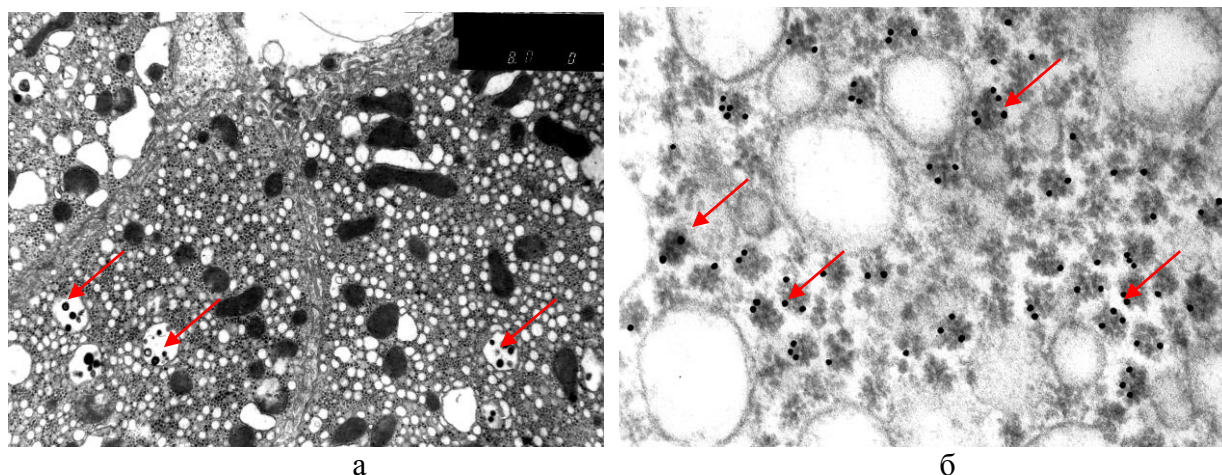


Рис. 4, а, б. Хронический вирусный гепатит С; а - множественные вирионы в гепатоцитах (стрелки), б – электронномикроскопическая иммуоцитохимическая верификация HCV вирионов в гепатоците с антителами к HCV и комплексом Protein A – Colloidal Gold, 15 nm; а – х 25000, б - х 50 000). Препараты И.А.Морозова.

Жировая дистрофия гепатоцитов типична также для алкогольного и лекарственного поражения печени, а также жирового гепатоза, обусловленного метаболическим синдромом и многими другими причинами, например, хронической гипоксией. Морфологическое исследование биоптата печени не позволяет определить причину его развития [7, 8].

Примерно в 20% биоптатов печени при ХВГ С выявляют *липогранулемы* [9]. Их морфогенез связан с гибелью гепатоцитов при их жировой дистрофии и фагоцитозом образовавшегося клеточного детрита макрофагами. Липогранулемы могут приводить к очаговому фиброзу, но их обнаружение не имеет клинического значения [2, 9].

Преобладают *некроз отдельных гепатоцитов и их групп (пятнистый, фокальный, очаговый) и ступенчатые некрозы - перипортальные (с разрушением пограничной пластинки) и централобулярные. Значительно реже, при выраженной активности можно встретить более крупные участки некроза.* В прогностическом плане самыми неблагоприятными видами ступенчатых некрозов являются мостовидные, а также

субмассивные и массивные, в исходе которых ХВГ С достаточно быстро трансформируется в цирроз печени [1-3] (Рис. 5 - 8, а, б).

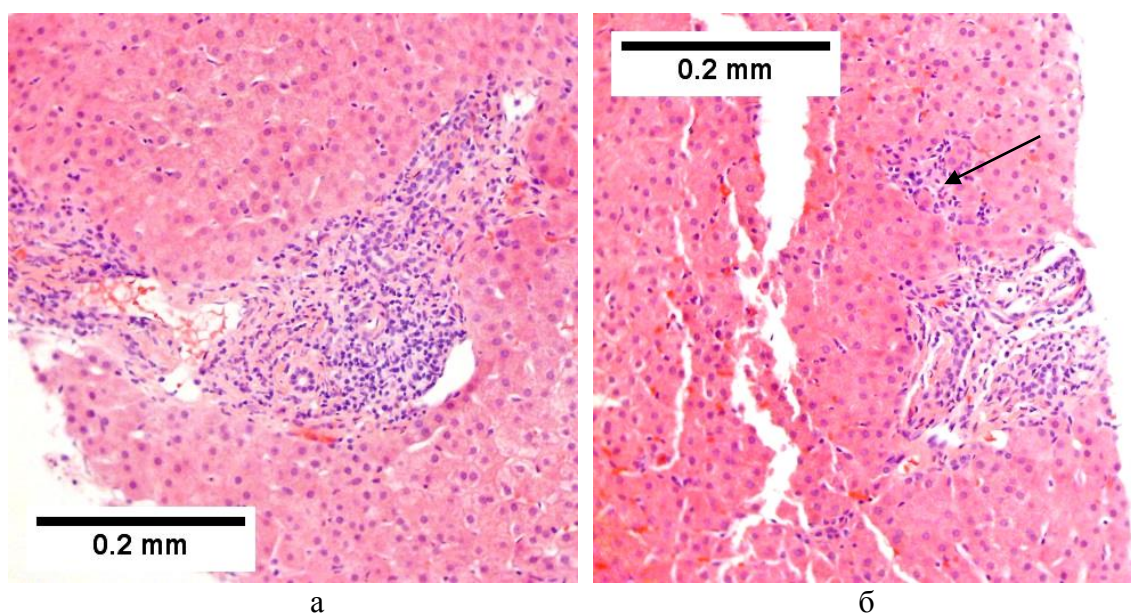


Рис. 5, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – балочное строение нарушено, мелкокапельная жировая и гидropическая дистрофия гепатоцитов («пенистые» макрофагоподобные гепатоциты), регенераторные изменения с беспорядочным расположением в балках полиморфных гепатоцитов, гиперплазия клеток Купфера, умеренная лимфо-макрофагальная инфильтрация портального тракта, контуры его ровные, что указывает на отсутствие перипортальных ступенчатых некрозов гепатоцитов; б – очаг «пятнистого» интралобулярного некроза гепатоцитов (стрелка) со слабой лимфо-макрофагальной инфильтрацией без признаков перипортального гепатита. Окраска гематоксилином и эозином, х 120 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

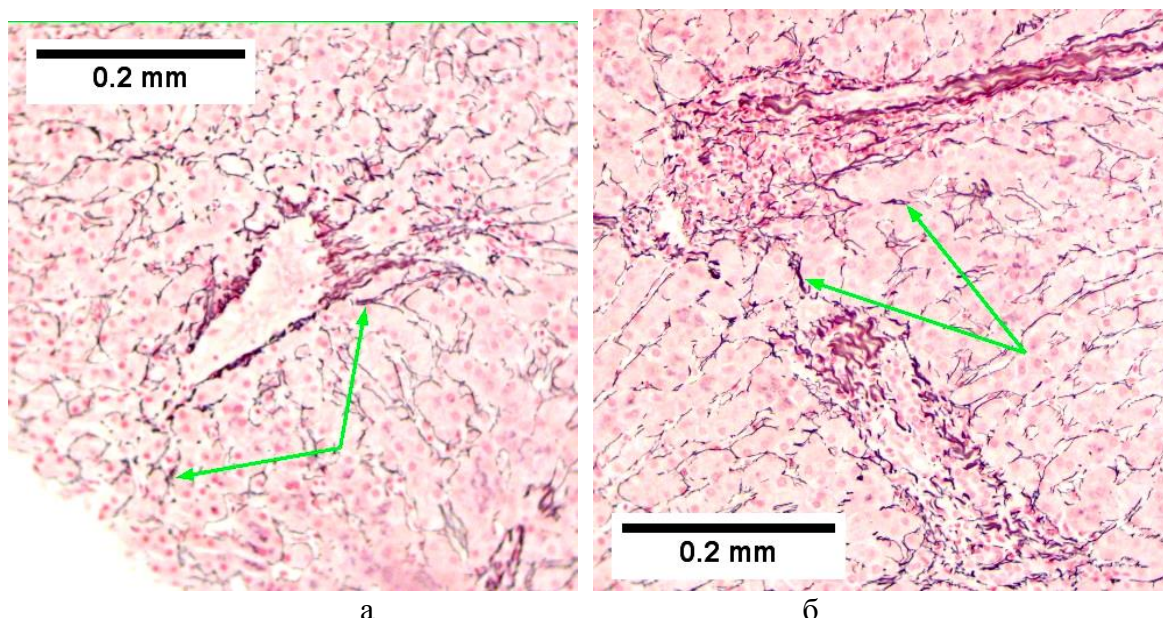


Рис. 6, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – коллапс преимущественно перипортальных ретикулярных волокон (стрелки) без видимого некроза гепатоцитов из-за резорбции их фрагментов; б – коллапс ретикулярных волокон преимущественно вокруг центральной вены (стрелки) без видимого некроза гепатоцитов

из-за резорбции их фрагментов. Импрегнация ретикулярных волокон, х 120 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

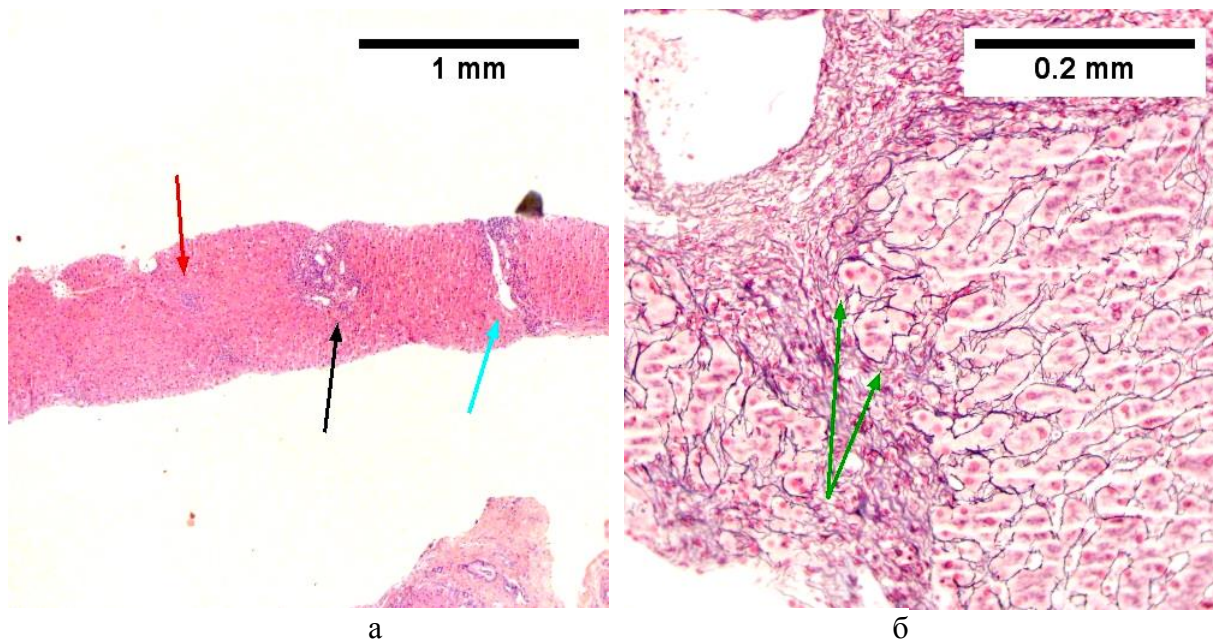


Рис. 7, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – пятнистый интралобулярный некроз (красная стрелка), лимфо-макрофагальная инфильтрация портального тракта с перипортальной активностью (перипортальным гепатитом, черная стрелка) и мостовидный некроз с воспалительной инфильтрацией (голубая стрелка); б – перипортальные очаги некроза гепатоцитов (стрелки). Окраска: а – гематоксилином и эозином, б - импрегнация ретикулярных волокон, а – х 10, б - х 120 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

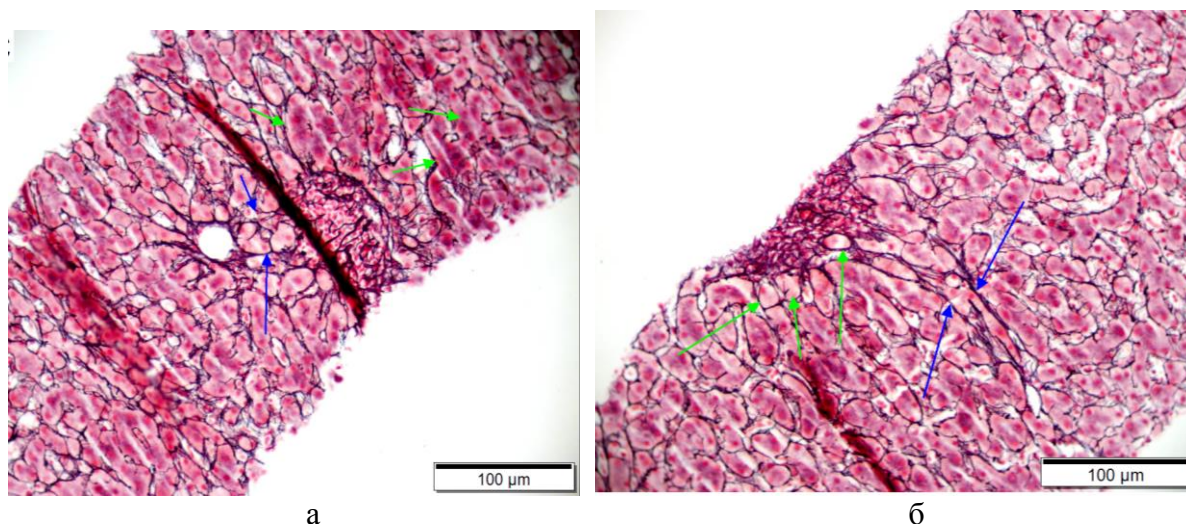


Рис. 8, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – утолщенные в результате коллапса пучки ретикулярных волокон между портальным трактом и центральной веной указывают на мостовидный некроз (синие стрелки), двух-трехклеточные балки гепатоцитов – признак их регенерации (зеленые стрелки); б – внутريدольковые утолщенные пучки ретикулярных волокон указывают на пятнистый некроз (синие стрелки), а перипортальные, окружающие группы гепатоцитов, – на очаговый перипортальный (зеленые стрелки). Импрегнация ретикулярных волокон, х 40 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

Воспалительная мононуклеарная, преимущественно лимфоцитарная, инфильтрация портальных трактов обычно диффузная и выражена слабо (около 30% наблюдений) или умеренно, особенно крупных портальных трактов (около 65% наблюдений). Только иногда она бывает массивной (около 5% наблюдений) [10]. В портальных трактах характерно *формирование лимфоидных фолликулов*, нередко со светлыми центрами, однако эти изменения не специфичны для ХВГ С. Развивается диффузная гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовских клеток), которые фагоцитируют фрагменты погибших гепатоцитов, накапливая при этом липофусцин [1-3].

Внутридольковая воспалительная, также преимущественно лимфоцитарная, с примесью макрофагов и плазмоцитов, инфильтрация при ХВГ С примерно в 55% случаев выражена минимально или слабо, в 40% наблюдений – умеренно, в 5% и менее - значительно. Она может быть фокальной, сливной, в разных зонах печеночных долек, диффузной. Выявляются цепочки лимфоцитов по ходу балок гепатоцитов. Выраженность внутридольковой воспалительной инфильтрации, обычно в сочетании с резким повышением уровня печеночных ферментов в сыворотке крови, боле характерна для сочетания ХВГ С с ХВГ В или лекарственным гепатитом [11, 12]. Для ХВГ С типична *перипортальная активность (перипортальный гепатит, пограничный гепатит)*, в том числе по периферии фиброзных септ (пограничная активность), которая коррелирует с выраженностью воспалительной инфильтрации портальных трактов [2] (Рис. 9 – 10, а, б)

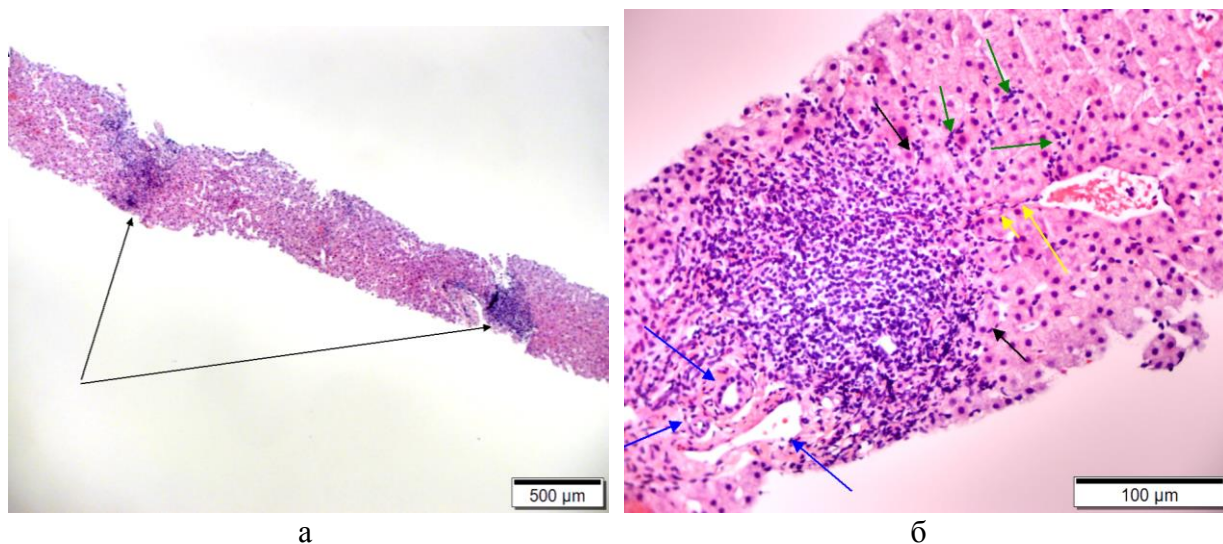


Рис. 9, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация портальных трактов с перипортальной активностью (перипортальным гепатитом); б - выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация портальных трактов с формированием лимфоидного фолликула без светлого центра и перипортальной активностью (перипортальным гепатитом, черные стрелки), пятнистые внутридольковые некрозы (зеленые стрелки), венаула портального тракта и центральная вена не изменены (синие стрелки), сближение портального тракта и

центральной вены указывает на коллапс в результате некроза (желтые стрелки). Окраска гематоксилином и эозином; а - х 10, б – х 40 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

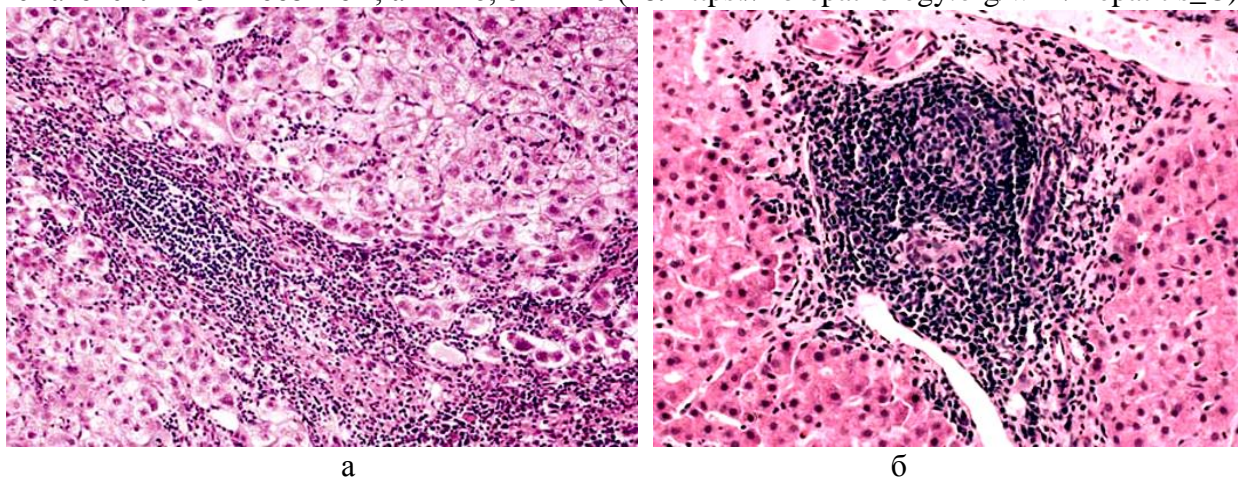


Рис. 10, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – балочное строение нарушено, мелкокапельная жировая и гидропическая дистрофия гепатоцитов («пенистые» макрофагоподобные гепатоциты), регенераторные изменения с беспорядочным расположением в балках полиморфных гепатоцитов, тельца Каунсильмена, гиперплазия клеток Купфера, внутريدольковый некроз групп гепатоцитов и слабая очаговая внутريدольковая лимфо-макрофагальная инфильтрация, выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация мостовидной порто-центральной фиброзной септы с высокой пограничной активностью (пограничным гепатитом), в – лимфоидный фолликул со светлым центром в портальном тракте, умеренная перипортальная активность (перипортальный гепатит). Окраска гематоксилином и эозином; а - х 120 (препараты И.А.Морозова).

Ранее было принято выделять «хронический агрессивный (активный) гепатит» и «хронический персистирующий гепатит» в зависимости от их перипортальной активности [13]. Однако в настоящее время эта классификация не применяется, так как не имеет клинического значения и достаточно субъективна, но она нашла свое отражение в современных морфометрических («полуколичественных») индексах активности хронических гепатитов [2, 14]. Обычно перипортальная активность коррелирует с внутريدольковой и портальной воспалительной инфильтрацией. Пораженные HCV гепатоциты не локализуются преимущественно перипортально, поэтому перипортальная активность отражает выраженность иммунного ответа на вирус не более, чем внутريدольковая воспалительная инфильтрация [15].

Облигатным признаком ХВГ С является *прогрессирующий фиброз печени* – разрастание соединительной ткани, хотя и растянутое по времени обычно на годы, что связано с преобладанием небольших очагов гибели гепатоцитов и низкой воспалительной активностью, но развивающееся независимо от тяжести клинико-лабораторных проявлений гепатита [1-3]. Прогрессирует *фиброз (склероз) портальных трактов* и, на месте очагов внутريدольковой гибели гепатоцитов, *внутريدольковый фиброз (очаговый,*

перипортальный, центрлобулярный - вокруг центральных вен), мостовидный и массивный [1-3] (Рис. 11 – 13, а, б). Вначале на месте гибели гепатоцитов сближаются из-за коллапса и разрастаются тонкие коллагеновые волокна (ретикулярные волокна, ранее называемые «ретикулиновыми», представленные коллагеном IV типа), впоследствии они замещаются более толстыми волокнами коллагена I – III типов. Роль фибробластов в коллагеногенезе играют специализированные субпопуляции ретикулоэндотелиальных клеток. В итоге образуется зрелая соединительная ткань, и формируются *порто-центральные, порто-портальные и центр-центральные септы* с дроблением паренхиматозных долек на фрагменты – основа образования ложных долек на стадии монолобулярного микронодулярного (портального) цирроза печени. Вследствие массивного, панацинарного или мультиацинарного некроза возможен коллапс стромы паренхиматозных долек с разрастанием на их месте соединительной ткани, что в дальнейшем приводит к развитию мультилобулярного макронодулярного (постнекротического) цирроза печени. Выделяют также внутريدольковый очаговый или диффузный перичеселлюлярный фиброз вокруг отдельных гепатоцитов и их небольших групп по ходу пространств Диссе («коллагенизация синусоидов») [1-3].

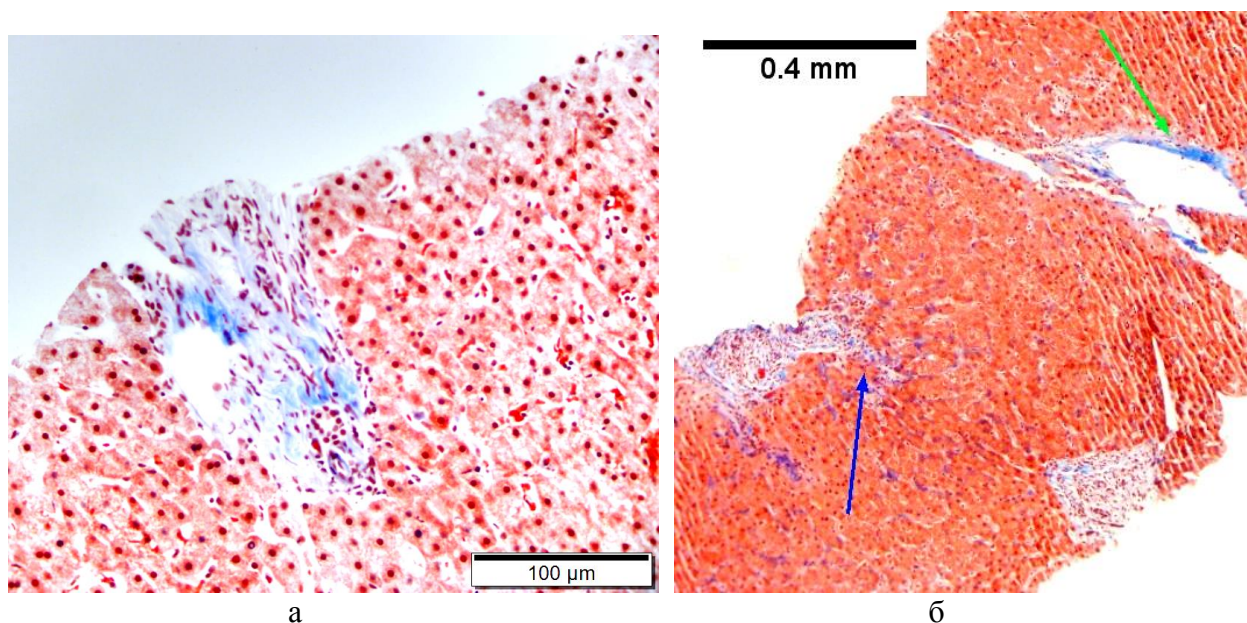


Рис. 11, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – фиброз портального тракта; б – перипортальный фиброз (синяя стрелка) и склероз центральной вены (зеленая стрелка). Окраска по Массону; а - х 60, б – х 20 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

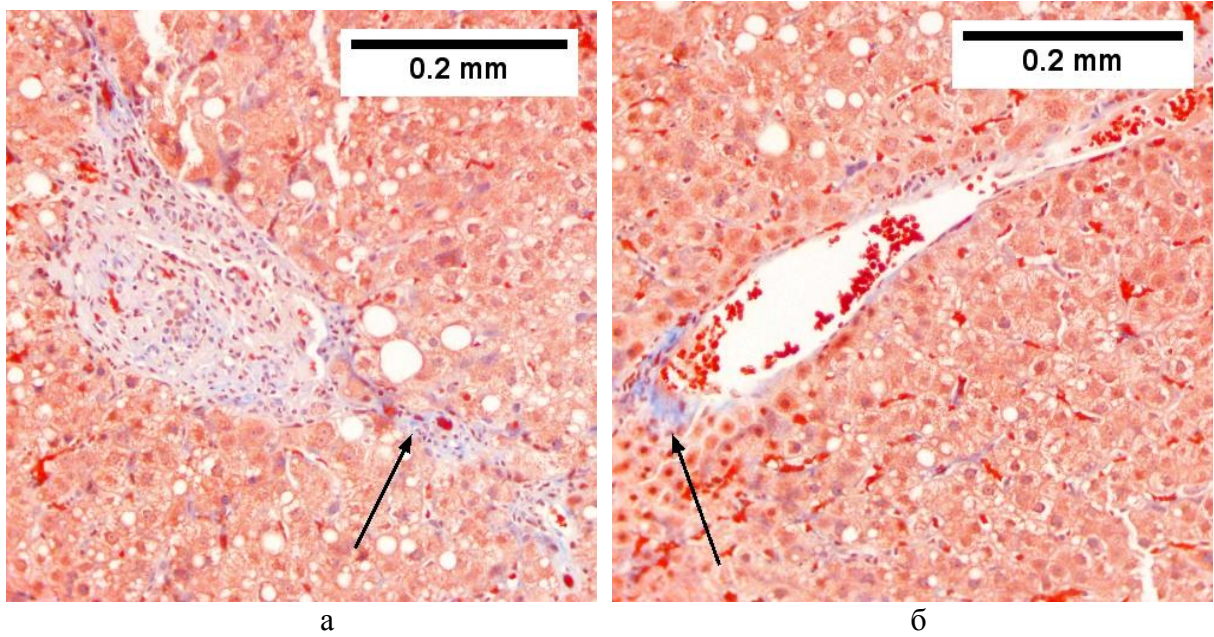


Рис. 12, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – перипортальный «копьевидный» фиброз (стрелка); б – склероз центральной вены (стрелка). Окраска по Массону, х 250 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

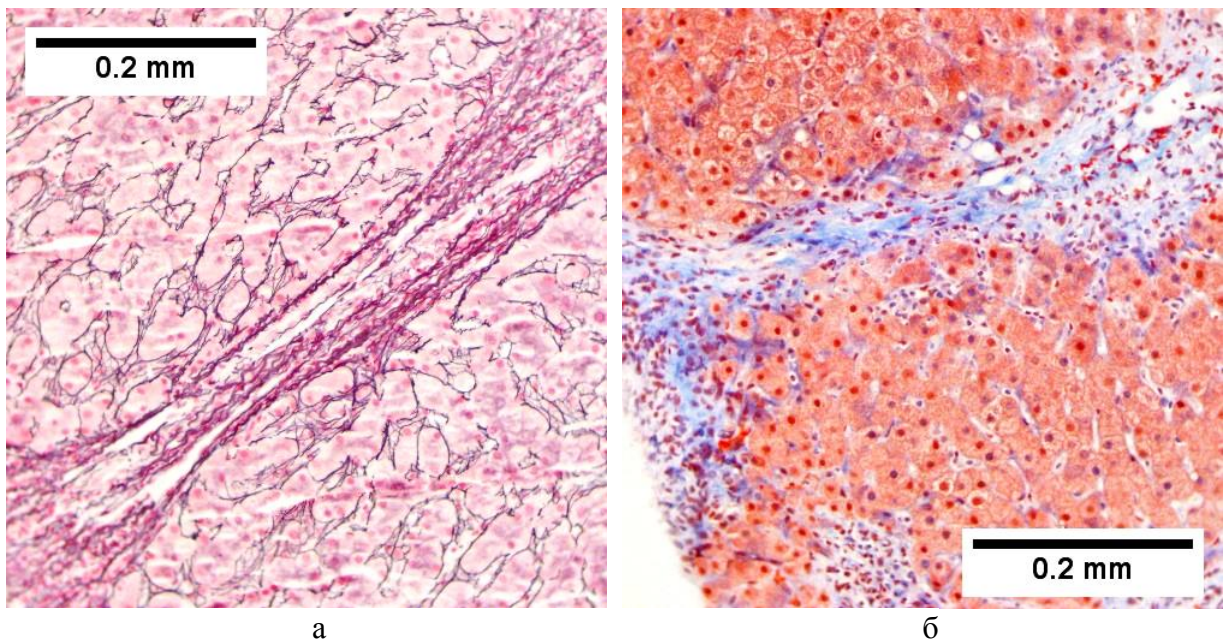


Рис. 13, а, б. Хронический вирусный гепатит С. Пункционная биопсия печени; а – фиброзная порто-портальная септа с коллапсом ретикулярных волокон; б – фиброзная порто-портальная септа с умеренно выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Окраска: а – импрегнация ретикулярных волокон, б – по Массону; а, б - х 120 (из: https://librepathology.org/wiki/Hepatitis_C)

При морфологическом исследовании печени при ХГВ С, как и при других хронических гепатитах *обязательно использование общепринятых морфометрических («полуколичественных») индексов степени гистологической активности (Grade) и систем оценки стадии фиброза (стадии заболевания, Stage).* Важно строго следовать рекомендуемым критериям оценки, так как эти индексы и системы не только определяют

морфологическую активность и стадию болезни, но и коррелируют с тяжестью заболевания и риском летального исхода [1-3, 16, 17, 18]. Опубликовано много подобных индексов и систем, первым стал индекс гистологической активности, предложенный R.G.Knodell и соавт. (1981) [19], который произвел революцию в морфологической диагностике хронических гепатитов (Таблица 1).

Таблица 1. Индекс гистологической активности (ИГА, Hepatitis Activity Index - HAI) по R.G.Knodell и соавт. [19]

Степень (Grade), баллы	Определение
1. Перипортальные и мостовидные некрозы гепатоцитов	
0	Отсутствуют
1	Слабо выраженные ступенчатые некрозы
3	Умеренно выраженные ступенчатые некрозы (вокруг менее 50% портальных трактов)
4	Выраженные ступенчатые некрозы (вокруг 50% и более портальных трактов)
5	Умеренно выраженные ступенчатые + мостовидные некрозы
6	Выраженные ступенчатые + мостовидные некрозы
2. Дистрофия и очаговые некрозы гепатоцитов	
0	Отсутствуют
1	Слабо выражены (ацидофильные тельца, баллонная дистрофия, фокусы некроза в 33% (1/3) долек)
3	Умеренно выражены (поражено 33-66% (2/3) долек)
4	Выражены (вовлечено более 66% (2/3) долек)
3. Воспалительная инфильтрация портальных трактов	
0	Отсутствует
1	Слабо выраженное (воспалительный инфильтрат менее, чем в 33% (1/3) портальных трактов)
3	Умеренно выраженное (воспалительный инфильтрат в 33- 66% (2/3) портальных трактах)
4	Выраженное (воспалительный инфильтрат более, чем в 66% (2/3) портальных трактов)
4. Фиброз	
0	Отсутствует
1	Фиброз портальных трактов
3	Мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)
4	Цирроз

Примечание: ИГА по Knodell, равный 1-3 баллам – минимальная активность хронического гепатита; 4-8 баллам – слабо выраженный, 9-12 баллам – умеренно выраженный и 13-18 баллам – тяжелый хронический гепатит (минимальная, слабая, умеренная и выраженная активность заболевания).

Однако впоследствии стало ясно, что объединение в одной системе оценки как степени активности, так и стадии фиброза (стадии заболевания), не корректно, поэтому за последние годы в практику было внедрено несколько полуколичественных систем,

основанных на морфометрии гистологических препаратов, среди которых наибольшее распространение получили индексы и системы Desmet, Ishak, Batts-Ludwig, METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis - Метаанализ гистологических данных при вирусных гепатитах, индекс гистологической активности и система стадирования фиброза печени, специально разработанные для ХВГ С), Scheuer и Laennec (Таблицы 2 - 9). Все они имеют свои особенности, и в настоящее время не представляется возможным рекомендовать какую-либо одну из них, как лучшую [2].

Таблица 2. Система оценки стадии фиброза по V.J.Desmet и соавт.[16, 20]

Стадия	Определение
0	Фиброз отсутствует
1	Портальный и перипортальный фиброз
2	Одна и более порто-портальные септы
3	Одна и более порто-центральные септы
4	Цирроз

Таблица 2. Индекс гистологической активности по K.G.Ishak и соавт. (Ishak Grading System) [21]

Степень (Grade), баллы	Определение	Примечания
Перипортальная активность^a		Также наблюдается по ходу фиброзных септ при цирротической трансформации
0	Отсутствует	
1	Слабая (фокальная, вокруг единичных портальных трактов)	Менее, чем вокруг 50% портальных трактов, не сливается
2	Умеренная (фокальная, вокруг большинства портальных трактов)	Вокруг 50% и более портальных трактов, очаги не сливаются
3	Выраженная (сливающиеся очаги, менее, чем вокруг 50% портальных трактов)	-
4	Крайне выраженная (сливающиеся очаги, более, чем вокруг 50% портальных трактов)	-
Некроз гепатоцитов^b		Некроз минимум трех, расположенных рядом гепатоцитов
0	Отсутствует	-
1	Фокальные	-
2	В периферических зонах части печеночных долек	Менее, чем в 50% печеночных долек
3	В периферических зонах большинства печеночных долек	-
4	В периферических зонах	Любые варианты единичных

	печеночных долек и единичные мостовидные некрозы	мостовидных некрозов. При хроническом гепатите мостовидные некрозы развиваются только при присоединении суперинфекции других вирусов гепатита или при вспышке активности хронического гепатита В
5	В периферических зонах печеночных долек и множественные мостовидные некрозы	При хроническом гепатите мостовидные некрозы развиваются только при присоединении суперинфекции других вирусов гепатита или при вспышке активности хронического гепатита В
6	Панацинарные и мультиацинарные некрозы	При хроническом гепатите мостовидные некрозы развиваются только при присоединении суперинфекции других вирусов гепатита или при вспышке активности хронического гепатита В
Внутридольковая (лобулярная) воспалительная инфильтрация		Диагностируется при малом увеличении микроскопа (объектив x10)
0	Отсутствует	-
1	Слабая (фокальная, единичные перипортальные участки)	Один фокус или менее в поле зрения при малом увеличении микроскопа (объектив x10)
2	Умеренная (фокальная, вокруг большинства портальных трактов)	2-4 фокуса в поле зрения при малом увеличении микроскопа (объектив x10)
3	Выраженная (вокруг не менее, чем 50% портальных трактов)	5-10 фокусов в поле зрения при малом увеличении микроскопа (объектив x10)
4	Крайне выраженная (вокруг более, чем 50% портальных трактов)	Более 10 фокусов в поле зрения при малом увеличении микроскопа (объектив x10)
Воспалительная инфильтрация портальных трактов		
0	Отсутствует	
1	Слабая, в части или во всех портальных трактах	
2	Умеренная (в части или во всех	

	портальных трактах)	
3	Выраженная (во всех портальных трактах)	
4	Крайне выраженная (во всех портальных трактах)	

Примечания: ^a – называемая также перипортальным гепатитом; ^b – некротизированные гепатоциты могут отсутствовать, но видны очаги их «выпадения»

Таблица 3. Система оценки стадии фиброза по K.G.Ishak и соавт. (MNAI – модифицированный индекс гистологической активности) [21]

Стадия	Определение
0	Фиброз отсутствует
1	Фиброз отдельных портальных трактов
2	Фиброз большинства портальных трактов (50% и более портальных трактов)
3	Фиброз портальных трактов с единичными мостовидными септами
4	Фиброз портальных трактов с множественными мостовидными септами
5	Фиброз с множественными мостовидными септами и формированием единичных ложных долек (неполный цирроз)
6	Цирроз

Таблица 4. Индекс гистологической активности по K.P.Batts и J.Ludwig (Batts-Ludwig Grading System) [22]

Степень (Grade), баллы	Определение	Примечания
0	Нет активности	Воспалительная инфильтрация только портальных трактов
1	Минимальная активность	Воспалительная инфильтрация: портальных трактов – различная, перипортальная – минимальная, фокальная, внутридольковая - минимальная
2	Слабая активность	Воспалительная инфильтрация: портальных трактов – различная, перипортальная – слабая, от фокальной до распространенной, внутридольковая - слабая
3	Умеренная активность	Воспалительная инфильтрация: портальных трактов – различная, перипортальная – умеренная, вокруг всех портальных трактов, внутридольковая - умеренная
4	Выраженная активность	Воспалительная инфильтрация: портальных трактов – различная, перипортальная – выраженная, внутридольковая – выраженная, могут быть сливные некрозы

Примечание: воспалительная инфильтрация портальных трактов практически не учитывается. Например, выраженная воспалительная инфильтрация портальных трактов со слабой перипортальной и умеренной внутридольковой, расценивается как Grade 3.

Таблица 5. Система оценки стадии фиброза по K.P.Batts и J.Ludwig (Batts-Ludwig Staging System) [22]

Стадия	Определение
--------	-------------

0	Фиброз отсутствует
1	Фиброз портальных трактов
2	Перипортальный фиброз, могут быть единичные мостовидные септы
3	Септальный фиброз
4	Цирроз

Примечание: под термином «перипортальный фиброз» понимают небольшие копьевидные разрастания соединительной ткани вокруг портальных трактов, не формирующие мостовидные септы.

Таблица 6. Индекс (шкала) гистологической активности (ИГА) METAVIR (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis - Метаанализ гистологических данных при вирусных гепатитах) [23, 24].

Ступенчатые некрозы	Внутридольковая (лобулярная) воспалительная инфильтрация	Индекс (степень) гистологической активности (ИГА)
0 (нет)	0 (нет или слабая)	A0
	1 (умеренная)	A1
	2 (выраженная)	A2
1 (минимальные)	0 или 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0 или 1	
	2	
3 (выраженные)	0 или 1, или 2	

Таблица 7. Система METAVIR оценки стадии фиброза (Meta-Analysis of Histological Data In Viral Hepatitis - Метаанализ гистологических данных при вирусных гепатитах) [23, 24]

Стадия	Определение
0	Фиброз отсутствует
1	Фиброз портальных трактов без формирования мостовидных септ
2	Фиброз портальных трактов с формированием единичных мостовидных септ
3	Фиброз с формированием множества мостовидных септ без признаков цирроза
	Цирроз

Таблица 8. Система оценки стадии фиброза по P.J.Scheuer и соавт. (Scheuer Staging System) [25]

Стадия	Определение
0	Фиброз отсутствует

1	Фиброз портальных трактов
2	Перипортальный фиброз и/или мостовидные септы, но без нарушения архитектоники печеночных долек
3	Фиброз с нарушением архитектоники печеночных долек, но без формирования явных признаков цирроза
4	Цирроз

Примечание: под термином «перипортальный фиброз» понимают небольшие копьевидные разрастания соединительной ткани вокруг портальных трактов, не формирующие мостовидные септы.

Таблица 9. Система Laennec оценки стадии фиброза (Laennec Staging System, модифицированная система METAVIR) [17, 26]

Стадия	Определение
0	Фиброз не выявляется
1	Минимальный фиброз (септы отсутствуют или единичные тонкие, может быть перипортальный фиброз или слабый фиброз синусоидов)
2	Слабый фиброз (немногочисленные тонкие септы)
3	Умеренный фиброз (умеренное число тонких септ, вплоть до неполного цирроза)
4А	Слабо выраженный цирроз (в том числе вероятный), большинство септ тонкие, не более одной широкой септы
4В	Умеренно выраженный цирроз (не менее двух широких септ, очень широкие септы отсутствуют, не менее половины площади биоптата представлено ложными дольками)
4С	Тяжелый цирроз (не менее одной очень широкой септы, более половины площади биоптата представлено ложными дольками)

Примечание: термин «широкая септа» подразумевает, что ее ширина меньше размеров ложной дольки, а термин «очень широкая септа» - больше.

Чаще применяются индексы и системы Ishak и METAVIR, а также, для уточнения стадии цирроза, система Laennec. В таблице 10 представлена взаимосвязь между основными системами оценки стадий фиброза печени, своеобразный «Розеттский камень» в патологической анатомии ХВГ [2].

Таблица 10. Взаимосвязь между основными системами оценки стадий фиброза («Розеттский» камень при оценке фиброза) [2]

Краткое описание	Ishak (MNAI)	METAVIR	Batts-Ludwig	Desmet	Scheuer	Knodell (NAI)
Фиброз отсутствует	0	0	0	0	0	0
Слабо выраженный портальный фиброз	1	1	1	1	1	1
Умеренно	2	1	1 или 2	1	1 или 2	1

выраженный портальный фиброз						
Мостовидный (септальный) фиброз	3	2	2	2 или 3 ^б	2	3 ^а
Выраженный мостовидный фиброз с формированием ложных долек	4	3	3	2 или 3	3	3
Формирующийся цирроз	5	3	3	3	3	3
Цирроз	6	4	4	4	4	4

Примечания: НАІ – индекс гистологической активности, МНАІ – модифицированный индекс гистологической активности; а - две и более порто-портальные или порто-центральные септы (одна септа – еще стадия 2, хотя на практике это нередко не учитывается); б – порто-центральные септы, но на практике – любые выраженные септы.

Следует избегать преувеличения тяжести фиброза при выраженной воспалительной инфильтрации портальных трактов или пролиферации желчных протоков, а также при мостовидных или панацинарных некрозах [2].

Крайне важно при формулировке заключения на биопсию *указать, какие индексы и системы были использованы*, а для их выбора нужен консенсус между патологоанатомом и клиницистом. Однако цифровые обозначения степени и стадии хронического гепатита не могут заменить описательную часть заключения патологоанатома, которая не утратила своей актуальности. При этом не следует «улучшать» и модернизировать индексы и системы в процессе их применения на практике, чтобы не утратить унификацию диагностических морфологических заключений [2, 27-29].

Вследствие регенерации нарастает полиморфизм гепатоцитов, которые становятся разной формы и размеров. При ХВГ С и В, или их сочетании в перипортальной зоне печеночных долек может выявляться *фокальная гигантоклеточная трансформация гепатоцитов*. Этиология ее не ясна, она может быть вызвана неизвестным вирусом или представлять собой реактивное изменение [3, 30, 31]. Она не связана с холестазом, выраженностью воспалительной инфильтрации или фиброза. Считается, что в патологоанатомическом заключении нет необходимости специально отмечать факт ее наличия. Наряду с компенсаторной пролиферацией гепатоцитов и их регенераторным полиморфизмом со временем появляются аденоматозные фокусы и *очаги дисплазии (интраэпителиальной*

неоплазии), особенно на стадии цирроза печени, как первая фаза онкогенеза гепатоцеллюлярной карциномы [1-3].

Внутридольковый холестаз для ХВГ С не характерен, за исключением больных после трансплантации печени и «возврата» ХВГ С. Обнаружение внутридолькового холестаза требует исключения сочетанной патологии печени [2].

Для ХВГ С типична, но не специфична *пролиферация желчных протоков портальных трактов*. В них повышено число интраэпителиальных лимфоцитов (*холангиолит*) а, в 20-30% наблюдений выявляется гиперплазия с полиморфизмом эпителиальных клеток, получившая название «*реактивные эпителиальные изменения*» или *поражения Poulsen (Poulsen-Cristoffersen)*, особенно, когда они сочетаются с лимфоидными фолликулами. Такие изменения более характерны для ХВГ С, чем В [2, 32], могут сопровождаться высоким уровнем щелочной фосфатазы и/или гаммаглутамилтрансферазы сыворотки крови, также, как более выраженная воспалительная инфильтрация портальных трактов, большое число лимфоидных фолликулов и более выраженный фиброз [33-35]. Несмотря на это, реактивные эпителиальные изменения не имеют клинического или морфологического (в плане диагностики ХВГ С) значения, поэтому не все рекомендации требуют описывать их наличие в патологоанатомическом заключении [2].

В 2% наблюдений обнаруживают дисплазию эпителия желчных протоков - *билиарную интраэпителиальную неоплазию* [36]. При этом типично поражение желчных протоков мелкого и среднего калибра. Хорошо известно, что ХВГ С является фактором риска развития не только гепатоцеллюлярного, но и внутривнутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака и такие очаги дисплазии являются предраковыми изменениями [2].

У 42% больных при ХВГ С (и только у 7% - при ХВГ В) наблюдается слабо выраженный *венулит портальных и центральных вен* [37]. Для него характерны скопления лимфоцитов непосредственно под эндотелием, а тяжесть поражения коррелирует с другими морфологическими признаками активности гепатита, поэтому его обнаружение не имеет независимого клинического значения [38].

В 1-10% биоптатов печени при ХВГ С в портальных трактах, реже – внутри долек отмечают мелкие *эпителиоидноклеточные гранулемы*. Клинического значения они не имеют [39 – 41].

Редкой формой ХВГ С является *фиброзирующий холестатический гепатит С*, чаще наблюдаемый у больных в первый год после трансплантации печени (чаще в сроки от 1 до 5 месяцев) при массивной иммуносупрессивной терапии. Характерен высокий уровень репликации вируса гепатита С [2, 42]. Морфологически эта форма ХВГ С не отличается от аналогичного варианта ХВГ В. Отмечается выраженный внутридольковый холестаз с

баллонной дистрофией гепатоцитов, пролиферация желчных протоков портальных трактов, внутريدольковый перидолюлярный (особенно в перипортальных зонах) и портальный фиброз. Воспалительная инфильтрация обычно выражена слабо, несмотря на тяжесть вирусного поражения печени, которое быстро приводит к развитию цирроза. Следует дифференцировать эти изменения с холестатическим ХВГ С без фиброза, наблюдаемого обычно у больных с иммуносупрессией. У таких больных внутريدольковый холестаз исчезает после восстановления иммунитета. Холестатические варианты ХВГ С следует дифференцировать с обструктивными заболеваниями желчных путей, с которыми он может сочетаться [2, 42].

В большинстве случаев воспалительный инфильтрат портальных трактов представлен, главным образом, лимфоцитами с небольшой примесью плазмоцитов, однако иногда плазмоцитов может быть достаточно много, что сопровождается появлением в сыворотке крови аутоантител, но в низких титрах [43]. Большое количество плазмоцитов в составе воспалительного инфильтрата не следует расценивать как признак развития аутоиммунного гепатита. Антивирусная терапия приводит к быстрому уменьшению степени воспалительной инфильтрации и количества плазмоцитов в составе инфильтрата [44]. Однако встречаются наблюдения *сочетания ХВГ С и аутоиммунного гепатита*. Специфические морфологические критерии их диагностики отсутствуют [44]. Для них характерны более выраженная воспалительная инфильтрация портальных трактов с высоким содержанием плазмоцитов в инфильтрате, значительная внутريدольковая воспалительная инфильтрация. Отмечают мостовидные, субмассивные и массивные (панацинарные) некрозы, что не характерно для изолированного ХВГ С. Помогают поставить диагноз высокие уровни в сыворотке крови аутоантител и IgG, особенно антител к гладкомышечному актину в сочетании с антинуклеарными аутоантителами [43, 45, 46]. Низкие уровни этих маркеров не информативны, так как наблюдаются у 15-30% больных ХВГ С и при многих других поражениях печени, например, при жировом гепатозе, и даже у здоровых лиц [47]. Ранее выделяли группу больных, преимущественно женщин, с более высоким уровнем печеночных ферментов в сыворотке крови в сочетании с более выраженной гистологической активностью гепатита с большой примесью плазмоцитов в воспалительном инфильтрате портальных трактов, как «хронический гепатит С с аутоиммунными нарушениями». Однако клинического значения выделение такого варианта ХВГ С не имеет и в настоящее время этот термин не употребляется [43].

Иммуногистохимическое или электронномикроскопическое исследование биоптата печени при ХВГ С не имеет в настоящее время важного диагностического значения. Иммуногистохимическое выявление HCV и его антигенов в клетках печени, не дает

дополнительной клинической информации и не заменяет верификацию вируса серологическими и другими неинвазивными методами. Для уточнения этиологии поражения печени иногда применяется полимеразная цепная реакция *in situ* с использованием гистологических препаратов [2, 15].

Исходы вирусного гепатита С

Для HCV характерно первично хроническое и латентное течение, морфологически представленное медленно прогрессирующим ХВГ С с высоким риском развития цирроза печени (Рис. 14-16, а, б) у 50% инфицированных людей и, впоследствии, примерно у 20% - гепатоцеллюлярной карциномы (Рис. 17 – 19, а, б). Реже выявляют внутриспеченочную холангиоцеллюлярную карциному. Цирроз печени в исходе ХВГ С преимущественно мелкоузловой (портальный, диаметр узлов менее 1 см), монолобулярный, и только в единичных случаях, после тяжелого гепатита с обширными некрозами, смешанный, моно-мультилобулярный и, даже, крупноузловой (постнекротический, диаметр узлов 1 см и более), мультилобулярный. Важно подчеркнуть, что *цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов рассматривается как финальная, 4-я стадия заболевания, а не как самостоятельная нозологическая единица, что следует учитывать при формулировке диагноза* (см. таблицы 1 – 9) [1-3].

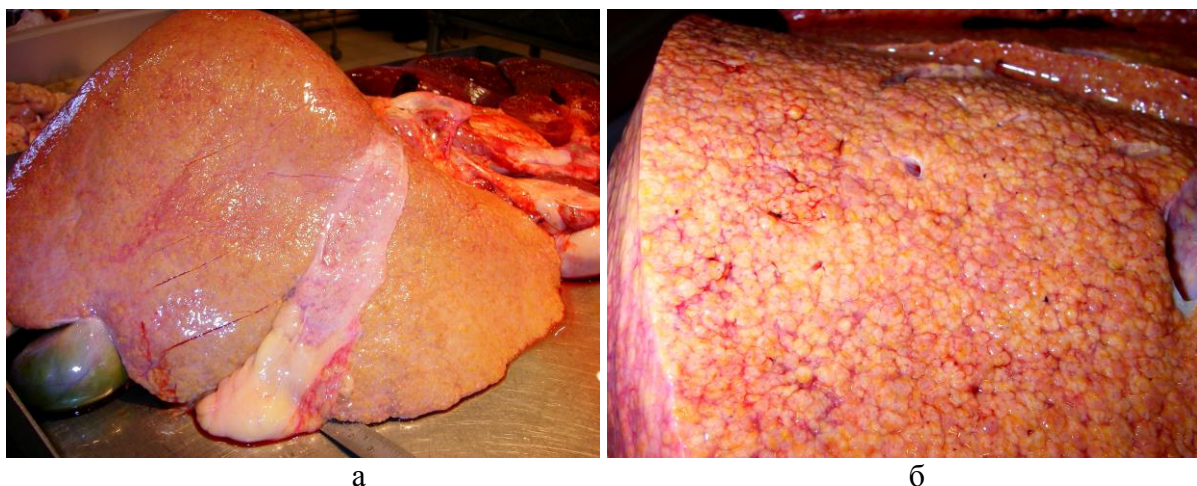


Рис. 14, а, б. Мелкоузловой (микронодулярный, портальный) цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита. Размеры и масса печени увеличены или уменьшены, орган деформирован, плотной консистенции, с мелкобугристой (узлы диаметром менее 1 см) поверхностью; на разрезе узлы разделены серовато-белыми прослойками соединительной ткани разной ширины. Обычно цвет печени желтовато-коричневый или желтый (б – макропрепарат Н.О.Крюкова).

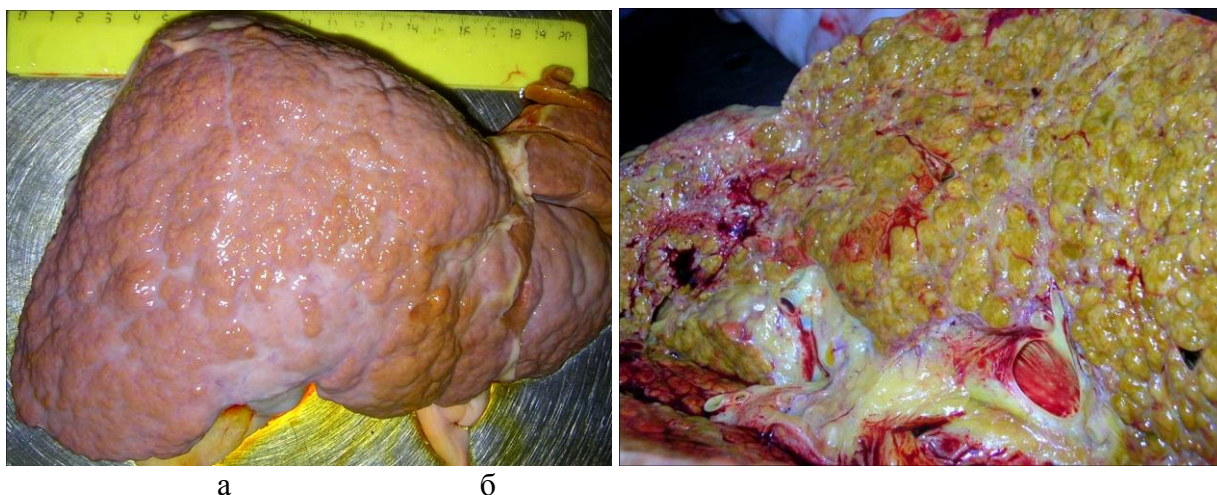


Рис. 15, а, б. Смешанный (микро-макронодулярный) цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита. Печень уменьшена в размерах, деформирована, плотной консистенции, с мелко- и крупнобугристой поверхностью (узлы как менее, так и более 1 см диаметром); на разрезе узлы разделены серовато-белыми прослойками соединительной ткани разной ширины. Обычно цвет печени желтовато-коричневый. Препараты Н.И.Полянка (а) и Н.О.Крюкова (б).

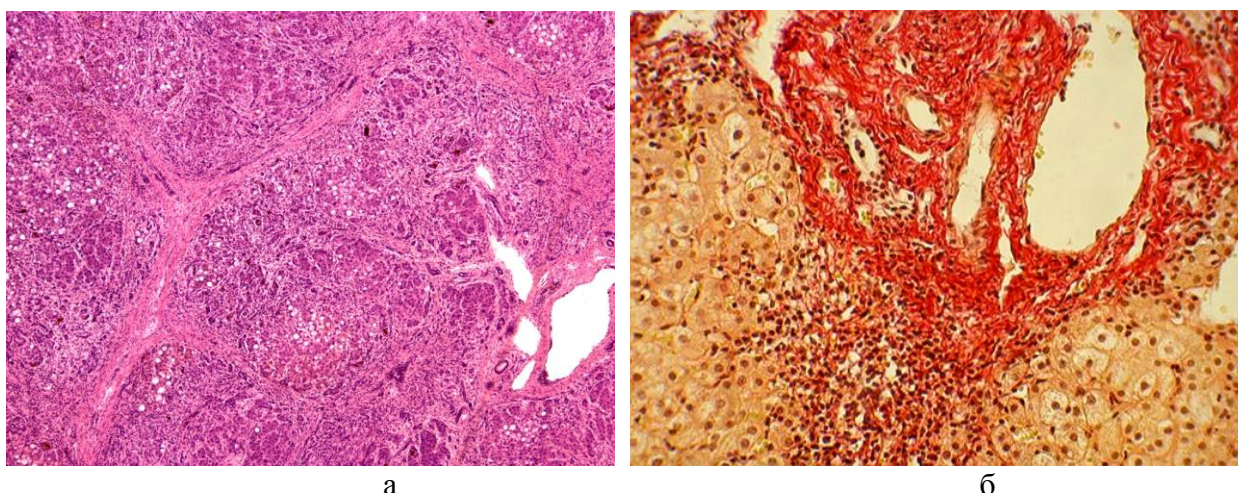
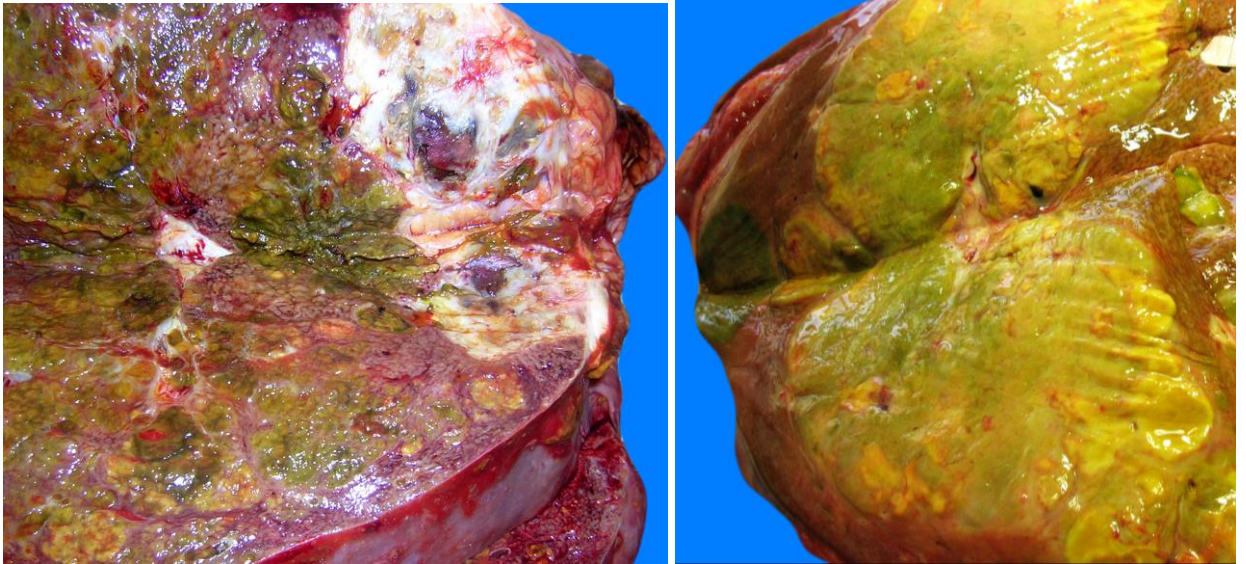


Рис. 16, а, б. Монолобулярный (микронодулярный, портальный) цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита; а - дольковое строение печени нарушено, склероз портальных трактов, порто-портальные и порто-центральные септы делят дольки на фрагменты (ложные дольки разной величины и формы, многие – без центральных вен); б - выражена лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы с перипортальной и перисептальной активностью; гепатоциты в состоянии жировой и гидропической дистрофии, отдельные – крупные, иногда двухядерные (признаки регенерации); пролиферация желчных протоков портального тракта. Окраска гематоксилином и эозином (а) и пикрофуксином по ван Гизону (б); а – х 100, б – х 120 (б - препарат И.А.Морозова).



а

б

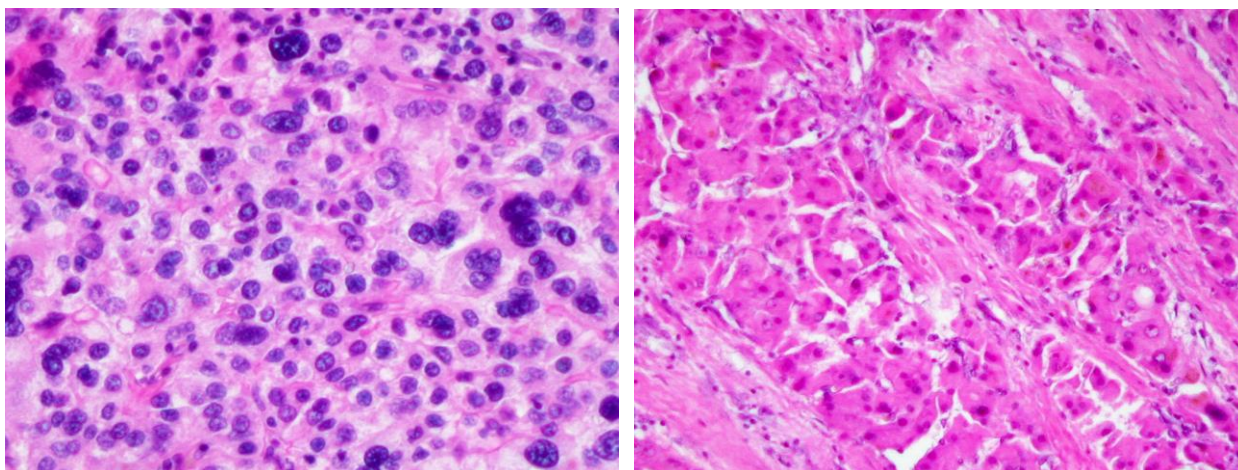
Рис. 17, а, б. Гепатоцеллюлярный рак на фоне микронодулярного цирроза в исходе вирусного гепатита; а – массивная, б - узловая формы. Узлы гепатоцеллюлярного рака часто отличаются желтовато-зеленым цветом благодаря сохранению способности опухолевых клеток продуцировать желчь. Препараты (а) и Е.В.Федотова (б).



а

б

Рис. 18, а, б. Гепатоцеллюлярный рак с прорастанием в нижнюю полую вену. Гепатоцеллюлярный рак (массивная форма) на фоне микронодулярного цирроза в исходе вирусного гепатита; способность к желчеобразованию практически утрачена; опухоль прорастает стенки внутрипеченочных ветвей печеночных вен и распространяются далее в нижнюю полую вену (феномен сосудистой пермеации опухоли). Препараты И.Н.Шестаковой.



а

б

Рис. 19, а, б. Гепатоцеллюлярный рак; а - опухоль представлена клетками с выраженной клеточной атипией, полиморфными гиперхромными ядрами, формирующими разнообразными структуры, много атипичных митозов (классический гепатоцеллюлярный рак состоит из клеток, дифференцированные варианты которых, мало отличаются от нормального гепатоцита, но часто выражен полиморфизм клеток и их ядер, отдельные клетки опухоли содержат желчь); б – фибромаммеллярный вариант, крупные опухолевые клетки с широкой гранулярной эозинофильной цитоплазмой и увеличенными ядрышками расположены в виде мелких групп или тяжей и отделены друг от друга гиалинизированными соединительнотканными прослойками, слоисто-ламеллярное строение этих прослоек патогномонично для данной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, х 150 (препараты А.И.Карселадзе).

Молекулярные механизмы онкогенеза при инфекции, вызванной HCV, изучены недостаточно. Известно, что его геном не кодирует онкопротеины, хотя некоторые его белки (например, основной белок HCV) вероятно могут индуцировать развитие рака благодаря активации определенных митогенетических сигнальных путей. В гепатоцитах при ХВГ С обнаружена активация сигнального пути NF-κB под влиянием медиаторов активированных иммунных клеток, которая блокирует их апоптоз. Важную роль играет хроническое иммунное воспаление печени с компенсаторной пролиферацией гепатоцитов и накоплением повреждений их генома, а неадекватный иммунный ответ может стимулировать онкогенез [1-3].

Системные (внепеченочные) проявления хронического вирусного гепатита С

Системные (внепеченочные) проявления наблюдаются у 40-45% больных ХВГ С, могут отражать его активность, но иногда выходят в клинику на первый план, определяя прогноз заболевания. Они обусловлены реакциями гиперчувствительности немедленного (иммунокомплексными) и замедленного (клеточный цитолиз) типов. HCV может реплицироваться в клетках системы мононуклеарных фагоцитах, лимфоидной и нелимфоидных тканях. Большое значение имеют иммунные нарушения, вызванные

поражением лимфоцитов и моноцитов, например, криоглобулинемия, лежащая в основе ряда системных проявлений ХВГ С [1-3, 48, 49].

Патологическая анатомия внепеченочных проявлений ХВГ С включает в себя широкий круг синдромов и заболеваний: гематологических (неходжкинская В-лимфома, смешанная криоглобулинемия, идиопатическая тромбоцитопения, макроглобулинемия Вальденстрема, апластическая анемия), почечных (иммунокомплексный гломерулонефрит), эндокринных (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа), кожных (кожный некротизирующий васкулит, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, мультиформная эритема, узловатая эритема, малакоплакия), нейромышечных и суставных (миопатический синдром, периферическая полинейропатия, синдром Гийена-Барре, артриты, артралгии), слюнных желез и глаз (сиаладенит, увеит), аутоиммунных и других (системные васкулиты, интерстициальный легочный фиброз, гипертрофическая кардиомиопатия, CREST-синдром, антифосфолипидный синдром, аутоиммунный гепатит 1 и 2 типа, синдром Бехчета, дерматомиозит и др.) [1-3, 48, 49].

Литература

1. Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В.Серова, З.Г.Апросиной. М: Медицина, 2002. 384 с.
2. Torbenson M.S. Biopsy Interpretation of the Liver. Biopsy Interpretation Series. Philadelphia etc., Wolters Kluwer, 2022.
3. Johnson K; Kotiesh A; Boitnott JK; Torbenson M. Histology of symptomatic acute hepatitis C infection in immunocompetent adults. *Am J Surg Pathol.* 2007, 31 (11): 5286-96
4. Хронический вирусный гепатит С у взрослых. Клинические рекомендации. Российское общество по изучению печени, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2021. <https://diseases.medelement.com/disease/хронический-вирусный-гепатит-с-у-взрослых-кр-рф-2021/17070>
5. Kanzaki H, Takaki A, Yagi T, et al. A case of fulminant liver failure associated with hepatitis C virus. *Clin J Gastroenterol.* 2014;7:170-174.
6. Yoon EJ, Hu KQ. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):53-6
7. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS.* 2005;19:585-592.
8. Negro F. Hepatitis C virus-induced steatosis: an overview. *Dig Dis.* 2010;28:294-299.
9. Zhu H, Bodenheimer HC Jr, Clain DJ, et al. Hepatic lipogranulomas in patients with chronic liver disease: association with hepatitis C and fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:5065-5069.
10. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24:289-293.
11. Mehta SH, Netski D, Sulkowski MS, et al. Liver enzyme values in injection drug users with chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2005;37:674-680.
12. Kannangai R, Vivekanandan P, Netski D, et al. Liver enzyme flares and occult hepatitis B in persons with chronic hepatitis C infection. *J Clin Virol.* 2007;39:101-105.
13. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet.* 1968;2:626-628.
14. Torbenson M, Washington K. Pathology of liver disease: advances in the last 50 years. *Hum Pathol.* 2020;95:78-98.
15. Mensa L, Perez-del-Pulgar S, Crespo G, et al. Imaging of hepatitis C virus infection in liver grafts after liver transplantation. *J Hepatol.* 2013;59:271-278.
16. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19:1513-1520.
17. Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long-term therapy with deferiprone in subjects with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Blood.* 2002;100:1566-1569.
18. Almpanis Z., Demonakou M., Tiniakos D., Evaluation of liver fibrosis: «Something old, something new...». *Ann. Gastroenterol.* 2016; 29 (3): 1-9
19. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1:431-435.
20. Desmet V., Gerber M., Hoffnagle H. et al. Классификация хронического гепатита, диагностика, определение степени тяжести и тяжести течения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1995. - №2. - С.38-45.
21. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22:696-699.
22. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1409-1417.

23. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20:15-20.
24. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
25. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13:372-374.
26. Kim MY, Cho MY, Baik SK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol*. 2011;55:1004-1009.
27. ter Borg F, ten Kate FJ, Cuyppers HT, et al. A survey of liver pathology in needle biopsies from HBsAg and anti-HBe positive individuals. *J Clin Pathol*. 2000;53:541-548.
28. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47:598-607.
29. Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011;43(suppl 4):S331-S343.
30. Micchelli ST, Thomas D, Boitnott JK, et al. Hepatic giant cells in hepatitis C virus
31. Moreno A, Perez-Elias MJ, Quereda C, et al. Syncytial giant cell hepatitis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: 2 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2006;37:1344-1349.
32. Rozario R, Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. *J Hepatol*. 2003;38:223-229.
33. Giannini E, Ceppa P, Botta F, et al. Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. *Liver*. 1999;19:432-437.
34. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Clinical, virological, and pathological significance of hepatic bile duct injuries in Chinese patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2001;36:392-398.
35. Kaji K, Nakanuma Y, Sasaki M, et al. Hepatic bile duct injuries in chronic hepatitis C: histopathologic and immunohistochemical studies. *Mod Pathol*. 1994;7:937-945.
36. Torbenson M, Yeh MM, Abraham SC. Bile duct dysplasia in the setting of chronic hepatitis C and alcohol cirrhosis. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1410-1413.
37. Lory J, Zimmermann A. Endotheliitis-like changes in chronic hepatitis C. *Histol Histopathol*. 1997;12:359-366.
38. Yeh MM, Larson AM, Tung BY, et al. Endotheliitis in chronic viral hepatitis: a comparison with acute cellular rejection and non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:727-733.
39. Goldin RD, Levine TS, Foster GR, et al. Granulomas and hepatitis C. *Histopathology*. 1996;28:265-267.
40. Snyder N, Martinez JG, Xiao SY. Chronic hepatitis C is a common associated with hepatic granulomas. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6366-6369.
41. Ozaras R, Tahan V, Mert A, et al. The prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:449-452.
42. Narang TK, Ahrens W, Russo MW. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl*. 2010;16:1228-1235.
43. Yee LJ, Kelleher P, Goldin RD, et al. Antinuclear antibodies (ANA) in chronic hepatitis C virus infection: correlates of positivity and clinical relevance. *J Viral Hepat*. 2004;11:459-464.
44. Putra J, Schiano TD, Fiel MI. Resolution of HCV-autoimmune hepatitis overlap syndrome with antiviral Treatment A paired liver biopsy study. *Am J Clin Pathol*. 2019;152:735-741.
45. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology*. 1997;26:561-566.

46. Hsieh MY, Dai CY, Lee LP, et al. Antinuclear antibody is associated with a more advanced fibrosis and lower RNA levels of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol.* 2008;61:333-337.
47. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1995;21:613-619.
48. Лопаткина Т.Н. Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень N2 (9), 2000
49. Lohr, H. F. HCV replication in mononuclear cells simulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alfa. *J. Med. Virol.* 1995;46(4):314-21.