

ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ

Канд. мед. наук. А. Д. ЗУБОВ

ULTRASOUND GUIDED PUNCTURE LIVER BIOPSY IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

A. D. ZUBOV

Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, Украина

Рассмотрены современные подходы к диагностике хронического вирусного гепатита. Детально описан метод пункционной биопсии печени и представлены результаты гистологического исследования.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, пункционная биопсия, ультразвуковой контроль.

The contemporary approaches to diagnosis of chronic viral hepatitis are discussed. Puncture liver biopsy is described in detail, the original findings of histology study are presented.

Key words: chronic viral hepatitis, puncture biopsy, ultrasound control.

Вирусные гепатиты рассматриваются ВОЗ как серьезная проблема здравоохранения, что обусловлено их глобальным распространением, часто тяжелым и длительным течением, неблагоприятными близкими и отдаленными последствиями. По своей медицинской значимости и величине социально-экономического ущерба вирусные гепатиты занимают ведущее место в инфекционной патологии. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) остается основной причиной цирроза печени (ЦП) и, как следствие, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 2].

Диагноз ХВГ устанавливают на основании данных эпидемиологического анамнеза, результатов клинико-лабораторного и морфологического исследований [3]. Большие компенсаторные возможности печени являются в то же время одной из главных причин трудностей клинической диагностики ее болезней. Нарушение функции печени и соответствующая клиническая манифестация возникают лишь при далеко зашедших морфологических изменениях органа, когда суммарный объем поврежденных клеток достигает определенного критического уровня и истощены механизмы адаптации и компенсации. В связи с этим ориентиром в диагностике патологических процессов в печени являются не клинические признаки, а морфологические изменения [4].

Результаты изучения корреляции между лабораторными и морфологическими признаками активности патологического процесса в печени разноречивы. Расхождения связывают, главным образом, с большей изменчивостью уровня аминотрансфераз по сравнению с морфологическими данными [3, 5]. Хотя пациентов с нормальным уровнем аминотрансфераз называют здоровыми носителями, у 1/3 клинически здоровых HCV-положительных пациентов гистологическое исследо-

вание показывает типичную картину хронического гепатита [6]. Уровни аминотрансфераз в сыворотке крови мало зависят от патогистологических изменений в печени и могут быть нормальными во время болезни и при циррозе, а также могут меняться спонтанно или в ответ на разные факторы, не имеющие отношения к течению заболевания [5–7]. Существует и противоположное мнение — сообщается о статистически достоверной прямой корреляции между уровнем морфологической активности (в баллах) и уровнями аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, определенными в период проведения биопсии печени [3].

При ХВГС, по мнению большинства исследователей, нет корреляции между активностью вирусной репликации и выраженностью морфологических изменений [8], однако имеются единичные сообщения и о выявлении такой зависимости активности [3]. Считается, что отсутствие виремии не означает отсутствия персистирующей инфекции [3].

Функциональные тесты при заболеваниях печени малоинформативны, поскольку они могут изменяться и при повреждении других органов, в том числе и сопровождающемся неспецифическими реакциями печени, либо могут оставаться нормальными при наличии морфологических изменений. Так, сообщается, что при измененной морфологической картине имели место отклонения функциональных проб только в 12% случаев [4]. Инструментальные исследования также не дают достоверной информации о тяжести патологического процесса при ХВГ. В частности, отсутствует корреляция между данными УЗИ с доплерографией, компьютерной рентгеновской и магнитно-резонансной томографией и истинной активностью процесса, определяемой гистологически [9].

Поэтому клиницистам необходимы иные критерии персистенции ХВГ.

В последнее время особый интерес исследователей вызывают маркеры фиброза, позволяющие на основании клинико-биохимических показателей оценить стадию гепатита до или без морфологического исследования. Наиболее популярным методом неинвазивной оценки фиброза является предложенная в 1997 г. шкала Bonachini [10], основанная на количестве тромбоцитов, протромбиновом времени и соотношении активности АлАТ/АсАТ, чувствительность которой составляет 46%, специфичность — 46%. На прогностическую значимость соотношения АлАТ/АсАТ указывают и другие исследователи, однако имеющиеся сообщения о высокой корреляции ($r = 0,785$) между значением по шкале Bonachini и стадией фиброза по METAVIR и возможности неинвазивного определения стадии фиброза [11] вызывают сомнения в связи с малым объемом выборки (58 больных) и применяемыми методами статистической обработки. Использование этих шкал позволяет предположить (с определенной степенью вероятности) при крайних значениях полученных балльных оценок только отсутствие либо наличие ЦП (приблизительно у 30% пациентов), в остальных же случаях гистологический анализ необходим. Сообщение о 89–95%-ном соответствии такого показателя, как протромбиновое время, стадии фиброза по данным гистологического исследования биоптата [12] вызывает сомнения в репрезентативности изучаемой выборки и правильном подборе методов обработки данных.

Таким образом, неинвазивные маркеры фиброза в настоящее время находятся на стадии изучения, и единственным достоверным методом определения активности и стадии гепатита остается гистологический анализ биоптата.

Пункционная биопсия печени впервые была выполнена Р. Ehrlich (Германия) в 1883 г. В 1900 г. о 12 пункциях печени сообщил ученик С. П. Боткина А. А. Белооголовый, производивший их при острых гепатитах с целью бактериологических исследований. Уже тогда автор назвал пункцию печени клиническим методом исследования [цит. по 13]. Внедрение в клиническую практику методика получила в 30-е годы прошлого столетия, когда Иверсеном и Рогольмом была предложена специальная игла (1,7–2,0 мм в диаметре), состоящая из канюли и остроконечного стилета. Пункционные биопсии выполнялись на протяжении полувека «вслепую» по топографо-анатомическим ориентирам иглами 18–20 G. Наиболее распространенной и относительно безопасной считали иглу Менгини (1,2 мм). Основным недостатком таких игл является то, что через них получали материал, идущий без особого сопротивления, т. е., как правило, фрагментированный, недостаточный для полноценного гистологического анализа [4, 13]. Иглы Вим-Сильвермана (1,4 мм) позволяли получить кусочек большего размера, в котором пред-

ставлены и строма, и паренхима органа, но полученная ткань подвергалась компрессии, а биопсия имела большой риск осложнений [4].

В настоящее время оптимальной при диффузных поражениях печени считается чрескожная пункционная трепанбиопсия печени (ПТБП) толстой иглой [14, 15]. Однако изучая научные публикации, даже самые новые, мы встречаем устаревшие ссылки на технику выполнения пункций, а также на используемый при этом инструментарий. Так, в некоторых публикациях последних лет указывается на использование для биопсии печени иглы Менгини, а также не соответствующие используемому в настоящее время инструментарию сведения о размерах полученного материала [8, 16, 17].

Как и прежде, гистологическое исследование биоптатов печени остается золотым стандартом диагностики хронического гепатита. Результаты исследования позволяют морфологу высказать суждение об этиологии хронического гепатита, определить степень его активности и стадию процесса, установить наличие ЦП и диспластических изменений гепатоцитов, выявить ГЦК, прогнозировать течение заболевания и эффективность терапии, оценить результаты противовирусной терапии при повторных биопсиях [3, 5]. По вопросу о целесообразности биопсии в настоящее время нет единого мнения. Некоторые авторы [18] считают, что далеко не каждому больному ХВГ или ЦП показана ПТБП, и для ее проведения необходимо иметь четко аргументированные показания, поскольку ее возможности ограничены погрешностями в получении материала, в трактовке результатов, риском осложнений вплоть до летального исхода, множеством противопоказаний, необходимостью выполнять несколько биопсий в течение жизни одному пациенту, а также значительной стоимостью процедуры. За рубежом, где ПТБП проводятся чаще, распространенным является мнение, что без морфологической верификации клинический диагноз большинства заболеваний печени является недостаточно обоснованным, а о форме и активности процесса можно судить лишь на основе результатов гистологического исследования [9, 19].

Применение ПТБП при ХВГ имеет своими целями установление диагноза; определение степени выраженности воспалительно-некротического процесса (активности) — минимальная, умеренная, выраженная; определение стадии болезни (по индексу гистологической активности); исключение альтернативных диагнозов или выявление дополнительной патологии; оценку эффективности терапии; анализ эффективности препаратов (клинические испытания).

Ограничения метода обусловлены в первую очередь объемом полученного материала, масса которого в среднем составляет около 50 мг, т. е. 0,003% массы печени [4]. Информативным считается биоптат, содержащий не менее 3–4 портальных трактов.

Для определения степени фиброза длина столбика ткани должна быть не менее 10 мм [19].

Впервые ультразвук для контроля пункции был использован в 1969 г. Kratochwil, который применил специальный одномерный датчик с каналом для пункционной иглы. С тех пор ультразвуковое (УЗ) сканирование является наиболее применимым в настоящее время способом навигации пункционного вмешательства [4, 14]. Результативность ПТБП под УЗ-контролем составляет 98,5–100% [15].

Различают местные и общие осложнения при ПТБП [14]. Местные — осложнения, связанные с введением в органы и ткани пункционной иглы: повреждение соседних органов, плевропульмональные повреждения, кровотечение, желчный перитонит, воздушная эмболия, нагноение и др. Общие — осложнения, связанные с ответной реакцией организма на отдельные компоненты пункций: болевой симптом, вагусные симптомы (головокружение, тошнота, потоотделение, гипотензия, коллапс-симптомы), аллергические реакции на средства премедикации и пр. Количество летальных исходов после ПТБП варьирует от 0 до 3,3 на 1000 [15]. Осложнения могут быть связаны с недостаточной оснащенностью медицинских центров, прежде всего, с невозможностью проведения процедуры под УЗ-контролем. По данным [15], при «слепой» биопсии количество осложнений, приведших к летальному исходу, составило 0,015%, несмертельных осложнений — 0,29%. Указывается, что пневмоторакс и прокол других органов имели место при «слепой» биопсии. При соблюдении правил выполнения ПТБП и учета противопоказаний этих осложнений возможно избежать [9, 14, 15]. Так, S. Sherif et al. [9] при ПТБП под УЗ-контролем значимых осложнений не наблюдали.

Анализ тенденций развития метода ПТБП под УЗ-контролем показывает, что в настоящее время существует четыре основных направления разработки новых и совершенствования имеющихся технических средств визуализации (системы визуализации, принципы обработки изображений, датчики, способы визуализации игл и др); инструментария для пункций; технологических процессов профилактики осложнений (кровотечения, повреждения органов и пр.); путей повышения эффективности пункции [14].

Подходы к гистологическому исследованию биоптатов и интерпретации полученных данных до настоящего времени неоднозначны. Используются как качественная, так и полуколичественная (побалльная) оценка, причем принципы последней, используемые разными авторами, также неодинаковы [7]. Первая система такой оценки предложена R. G. Knodell et al. в 1981 г. [20] с целью объективизации морфологического исследования, воспроизводимости полуколичественного описания различных изменений при хронических гепатитах. В настоящее время существует ряд модификаций предложенной R.G. Knodell схемы (P. J. Scheuer,

1991, V. Y. Desmet et al., 1994, M. Chevallier et al., 1994; K. Ishak et al., 1995 и др.) [цит. по 3].

По нашему мнению, наиболее полной и подробной является схема полуколичественной оценки степени активности и стадии ХВГ, предложенная В. В. Серовым [7], достоинством которой являются конкретные указания морфологических качественных и количественных особенностей для той или иной градации признака.

Таким образом, при хроническом вирусном гепатите необходимо выполнение чрескожной пункционной трепанбиопсии печени иглой-трепаном 14–16 G под УЗ-контролем с последующим гистологическим анализом материала по полуколичественной системе (см. рис.).

Нами было выполнено 489 ПТБП 445 пациентам обоего пола — 69,4% мужчин и 30,6% женщин в возрасте от 9 мес до 79 лет (34,0±13,38 лет). ПТБП выполняли двукратно 23 (5,2%) пациентам, у 21 (4,7%) пациента с ХГВС одновременно были взяты две биопсии из различных зон печени (V, VII сегменты). Всем пациентам проведены УЗИ, стандартные биохимические, серологические и вирусологические исследования.

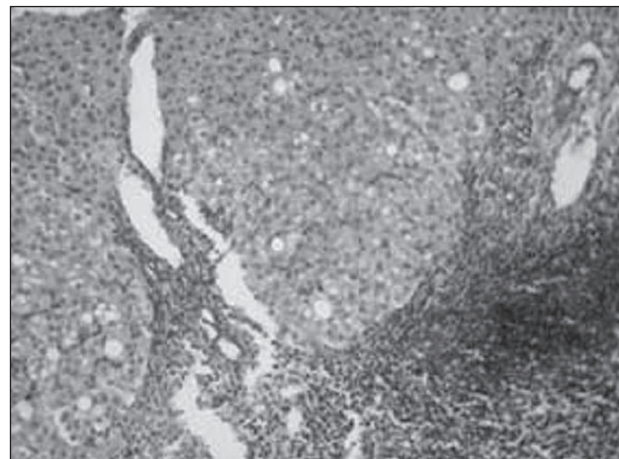
ПТБП выполняли под непрерывным УЗ-контролем с доплерографией под местной анестезией иглой-трепаном 14–16 G. После вмешательства осуществляли динамический УЗ-контроль в течение 7 дней. Биоптаты проводили через парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ставили PAS-реакцию, в отдельных случаях выявляли железо по Перлсу. У 159 пациентов оценку степени активности и фиброза проводили полуколичественно по В. В. Серову [7]. Наличие корреляции непараметрических данных определяли путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Во всех случаях был получен материал, достаточный для анализа. Осложнений, потребовавших оперативного лечения, не наблюдалось. У 3 (0,6%) больных доплерографически была выявлена геморрагия по ходу пункционного канала, которая была купирована посредством лазерной фотокоагуляции канала у 2 (0,4%) и введением в зону аррозии сосуда 96%-ного этилового спирта у 1 (0,06%) пациента. Были отмечены также кратковременные болевые реакции, слабость, головокружение, не потребовавшие медикаментозной коррекции. У 2 (0,4%) больных в месте пункции возникла субкапсулярная и у 1 (0,2%) — интрапаренхиматозная гематома, устраненные консервативно.

При гистологическом анализе установлено, что у 47 (26,5%) пациентов активность гепатита была слабой, у 102 (62,4%) — умеренной, у 10 — выраженной. Слабый фиброз (1-я стадия) имел место у 62 (39,0%), умеренный (2-я стадия) — у 62 (39,0%), тяжелый — у 18 (11,3%), и цирроз — у 15 (9,4%) больных. Не выявлено достоверной корреляции между выраженностью фиброза и активностью патологического процесса в целом и каждым из его компонентов. Не установ-



а



б

Трепанбиопсия печени при хроническом вирусном гепатите С.

а — нормальная эхографическая картина; б — полученный материал (хронический вирусный гепатит С с выраженной активностью, исходом в цирроз и гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов). ГЭ×200

лено также статистически значимой зависимости между гистологическими изменениями и биохимическими (АлАТ, АсАТ), серологическими и вирусологическими проявлениями ХВГ.

При сопоставлении результатов гистологического и ультразвукового исследований оказалось, что изменение эхографических характеристик печени при ХВГ не является достоверным критерием активности и стадии гепатита. Как видно из приводимых рисунков, при нормальной эхографической картине имели место значительные изменения морфологической структуры печени.

В целом проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

Л и т е р а т у р а

1. Вірусні гепатити — актуальна проблема охорони здоров'я / А. Д. Вовк, І. В. Соляник, В. Г. Янченко та ін. // Нова медицина.— 2004.— № 6 (17).— С. 12–18.
2. Poovarawan Y., Chatchatee P., Chongsrisavat V. Epidemiology and prophylaxis of viral hepatitis: a global perspective // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2002.— Vol. 17.— P. 155–166.
3. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной.— М.: Медицина, 2002.— 384 с.
4. Логинов А. С., Аруин Л. И. Клиническая морфология печени.— М.: Медицина, 1985.— 240 с.
5. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем.— М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.— 432 с.
6. Marcellin P., Levy S., Erlinger S. Therapy of Hepatitis C: Patients with Normal Aminotransferase Levels//Hepatology.— 1997.— Vol. 26, № 3.— P. 1335–1339.
7. Серов В. В. Сравнительная морфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С // Рос. журнал гастро-энтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— Т. 9, № 1.— С. 36–40.
8. Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени.— СПб.: Сотис, 1999.— 245 с.
9. The role of liver biopsy in Chronic Hepatitis C / S. Sherif, G. Cammel, W. D. Carey et al. // Hepatology.— 2001.— Vol. 33, № 1.— P. 196–200.
10. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / M. Bonachini, G. Hadi, S. Govindarayan, K. L. Lindsay // Am. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 99, № 4.— P. 1302–1304.
11. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C / T. F. Imperiale, A. T. Said, O. W. Cummings, L. J. Born // Am. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 95, № 9.— P. 2328–2332.
12. Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных с хроническими гепатитами различной этиологии / О. Н. Минушкин, С. И. Леонтьев, Л. В. Масловский, И. В. Зверков // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2005.— Т. XV, № 1.— С. 61.
13. Инструментальная диагностика заболеваний печени /

- Под ред. В. П. Ипатова, Ф. М. Лясса.— М.: Медицина, 1965.— 244 с.
14. *Дусмуратов А. М., Юлдашева Н. Ш., Ханизов Х. А.* Пункция под контролем эхографии — профилактика осложнений и повышение эффективности // Ультразв. диагностика.— 1998.— № 4.— С. 14–19.
15. *Cadranel J.-F., Rufat P., Degos F.* Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey // *Hepatology*.— 2000.— Vol. 32, № 3.— P. 477–481.
16. *Балаян М. С., Михайлов М. И.* Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь.— М.: Амипресс, 1999.— 304 с.
17. *Лукьянова Е. М., Задорожная Т. Д.* Сравнительная морфологическая характеристика биоптатов печени у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С // *Доктор*.— 2002.— № 3.— С. 75–77.
18. *Марченко Н. В., Порохницький В. Г., Топольницький В. С.* Вірусні гепатити.— К: Фенікс, 2002.— 296 с.
19. *Teplick S. K.* Diagnostic and therapeutic interventional procedures // *Am. J. Roentgenol.*— 1999.— Vol. 152, № 5.— P. 913–916.
20. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black et al. // *Hepatology*.— 1981.— Vol. 4.— P. 431–435.

Поступила 08.02.2006
