

ОШИБКИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Н. И. Прокопчик (prokopni@mail.ru), В. М. Цыркунов (tvm111@mail.ru)
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Биопсия печени (БП), являясь «Золотым стандартом» диагностики разных заболеваний печени, не лишена недостатков, причины которых зависят от субъективных и объективных факторов.

Цель исследования – представить возможные ошибки при проведении морфологического исследования печени и пути их устранения.

Материал и методы. Объектом исследования были биоптаты печени, полученные при аспирационной биопсии печени у пациентов с хроническими диффузными поражениями печени разной этиологии. Биопсия выполнялась после получения письменного информированного согласия от пациента с соблюдением необходимых условий. Осложнений при выполнении биопсии не было. Применялись наборы для аспирационной биопсии печени.

Результаты. К объективным причинам ошибок отнесены ограничение метода из-за вероятности получения незначительного по объему материала. Фрагментирование биоптата, возникающее при циррозе печени, не всегда позволяет визуализировать септы и портальные тракты, так как на их месте в срезах располагаются своеобразные «выемки». Гнойный гепатит может имитировать гнойный экссудат, попавший в иглу с капсулы печени. Цирроз печени может симулировать отходящие от утолщенной капсулы вглубь органа тонкие фиброзные тяжи, рассекающие паренхиму на дольки. В этих случаях портальные тракты, расположенные вблизи капсулы печени, бывают сближенными и слегка склерозированными.

К субъективным причинам относят следующие: отсутствие преемственности в работе лечащего врача и морфолога, нарушение забора биоптата при интраоперационной биопсии, тактические ошибки морфолога (фиксация, проводка, окраска, заливка, срезы, оценка, нарушение этапности изучения биоптата, формулировка заключения и другие).

Для получения объективного результата необходимо внедрение в практику комплексного клинико-морфологического метода, включающего клинико-лабораторное, светооптическое, электронно-микроскопическое, гистохимическое, иммуногистохимическое, молекулярно-биологическое (ПЦР) исследования.

Заключение. Результаты морфологической оценки биоптата печени зависят от опыта и квалификации морфолога. Различия в оценке морфологических изменений касаются преимущественно индекса гистологической активности, в то же время верификация и трактовка дистрофических, некротических, воспалительных и склеротических процессов менее подвержена расхождению.

Более чем 30-летний личный опыт проведения слепых аспирационных биопсий печени и морфологической диагностики поражений печени позволяет авторам судить о непревзойденной значимости морфологического исследования биоптата печени перед всеми известными методами диагностики.

Ключевые слова: биопсия печени, морфологическая диагностика, ошибки.

ERRORS OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF LIVER LESIONS

N. I. Prokopchik, V. M. Tsyrcunov

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Background. Liver biopsy (BP), being the "Golden Standard" for diagnosing various liver diseases, is not without drawbacks, the causes of which depend on subjective and objective factors.

The objective of the study is to present possible errors in the morphological examination of the liver and the ways of their elimination.

Materials and methods. The object of the study were liver biopsy specimens obtained with aspiration liver biopsy in patients with chronic diffuse lesions of the liver of various etiologies. The biopsy was performed after receiving written informed consent from the patient in accordance with the necessary conditions. There were no complications during the biopsy. Sets for aspiration liver biopsy were used.

Results. The objective reasons for errors include the limitation of the method due to the probability of obtaining a material that is insignificant in volume. Fragmentation of the biopsy, which occurs in cirrhosis of the liver, does not always make it possible to visualize septa and portal tracts, because in their place in the sections there are original "notches". Purulent hepatitis can mimic a purulent exudate caught in a needle from a liver capsule. Cirrhosis of the liver can simulate thin fibrous cords that dissect from the thickened capsule into the body, dissecting the parenchyma into lobules. In these cases, the portal tracts located near the liver capsule are close together and slightly sclerotized.

Subjective reasons include the following: lack of continuity in the work of the attending physician and morphologist, violation of biopsy sampling in intraoperative biopsy, tactical errors of the morphologist (fixation, wiring, coloring, pouring, slices, evaluation, disturbance of the biopsy study, formulation of the conclusion, etc.).

To obtain an objective result, it is necessary to introduce a complex clinico-morphological method into practice,

including clinical-laboratory, light-optical, electron microscopic, histochemical, immunohistochemical, molecular-biological (PCR) studies.

Conclusion. The results of the morphological evaluation of liver biopsy depend on the experience and qualifications of the morphologist. Differences in the evaluation of morphological changes concern primarily the index of histological activity, while verification and interpretation of dystrophic, necrotic, inflammatory and sclerotic processes are less susceptible to discrepancies.

More than 30 years of personal experience in conducting blind aspiration liver biopsies and morphological diagnostics of liver lesions enables the authors to conclude that the morphological study of the liver biopsy compared to all known diagnostic methods is unprecedented.

Keywords: liver biopsy, morphological diagnosis, errors

Введение

Биопсия печени (БП) нередко является основным способом ранней клинической диагностики различных заболеваний печени [1]. Преимуществом «золотого стандарта», осуществляемого опытным специалистом, являются сравнительная простота, небольшая опасность и возможность получения большого объема объективной информации о морфологических изменениях в печени [2]. Диагностическими задачами БП являются: установление диагноза, получение информации о морфологических особенностях, этиологии, морфогенезе и патогенезе различных поражений печени, определение степени активности и стадии хронизации воспалительного процесса при хронических диффузных поражениях печени, оценка динамики течения заболевания и эффективности лечения (при повторной биопсии) [3].

Так как для печени характерен высокий уровень компенсаторно-приспособительных реакций, то даже в случае значительных повреждений органа могут не возникнуть существенные клинические и биохимические проявления. Клиническая манифестация повреждений печени нередко возникает лишь при далеко зашедших морфологических изменениях, когда объем

поврежденной паренхимы достигнет «критической» массы. Оценку функциональных проб нередко затрудняет и то обстоятельство, что они не являются строго специфическими для заболеваний печени и могут изменяться при повреждении других органов [4, 5].

Отклонения функциональных проб при наличии в биоптате печени морфологических изменений выявляются только в 12% случаев [6]. По данным U. Leuschner и соавт. (1981), основанным на проспективном анализе 900 наблюдений, клинические и биохимические исследования позволили установить правильный диагноз в 30-55% случаев, лапароскопия – в 48-68%, биопсия – в 84-90%. Диагностическая точность биопсий при алкогольном гепатите и микронодулярном циррозе достигает 95-98% [7].

Биопсия печени, как метод оценки фиброза печени, имеет серьезные ограничения, обусловленные объективными и субъективными причинами.

К объективным причинам относится малый объем биоптата (обычно это 1/500000 часть ткани органа), который при наличии неравномерно-диффузного поражения печени может иметь разные стадии фиброза и индекса гистологической активности (рис.1).

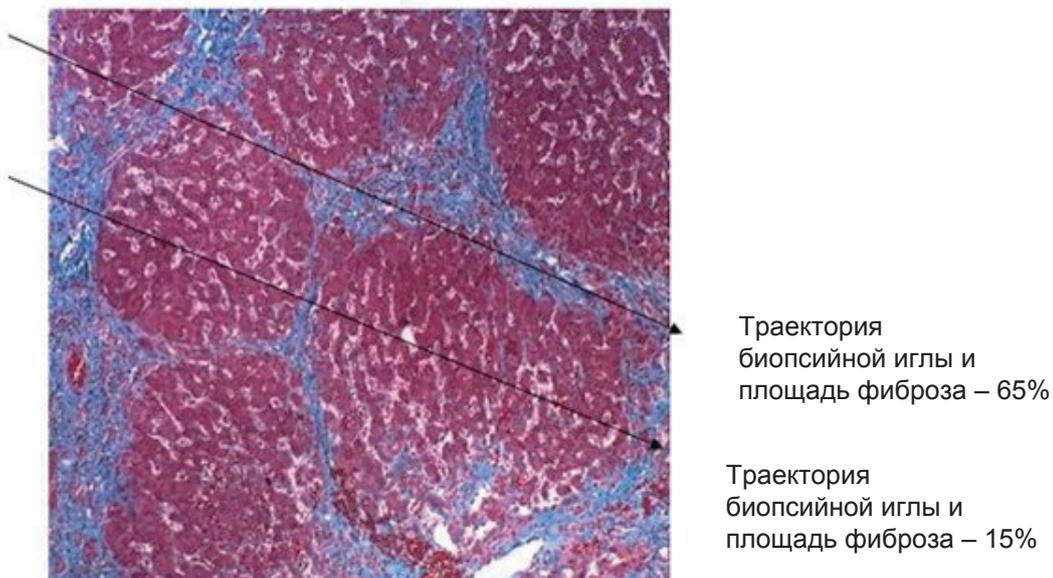


Рисунок 1. – Площадь фиброза в зависимости от траектории иглы и характера фиброза в печени пациента

Сравнение результатов парных биопсий, полученных из правой и левой доли печени пациентов, инфицированных вирусом HCV, показало, что расхождения на 1 балл индекса гистологической активности имелись в 25% случаев; у 14,5% пациентов, у которых по биопсии из одной доли печени был поставлен цирроз печени, по биопсии из другой доли – выраженный фиброз. Кроме того, получение адекватного объема биоптата (длиной минимум 25 мм с захватом не менее 11 портальных трактов) не всегда гарантировано при чрескожном доступе.

К субъективным причинам различий в определении стадии фиброза в одном и том же биоптате относят квалификацию морфолога. При оценке разными специалистами-морфологами различия могут наблюдаться в 20% случаев. Диагностическая ценность биопсий обратно пропорциональна степени возможной ошибки метода. Ошибка в свою очередь зависит как от вида патологического процесса и характера заболевания, так и от распространенности патологического процесса в печени.

Цель исследования – представить возможные ошибки при проведении морфологического исследования печени и пути их устранения.

Материал и методы

Объектом исследования были биоптаты печени, полученные путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов с хроническими диффузными поражениями печени разной этиологии.

Биопсия выполнялась после получения письменного информированного согласия от пациента с соблюдением необходимых условий. Осложнений при выполнении биопсии не было. Применялись наборы для аспирационной биопсии печени (рис. 2)

Биоптаты и кусочки печени, предназначенные для световой микроскопии, фиксировали 10% раствором формалина, после проводки заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, Массону, MSB, а также по Перлсу на железо и конго-красным – на амилоид. Кусочки печени, предназначенные для окраски на гликоген по Бесту, фиксировали в абсолютном спирте. Для окраски суданом-3 на жир использовались криостатные срезы. В каждом конкретном случае специалист применяет общепринятые методики подготовки биоптата к исследованию с учетом поставленной лечащим врачом и самим морфологом диагностической задачи.

Важно отметить, что все биопсии и морфологическое исследование биоптатов выполнены одним гепатологом и одним морфологом.



Рисунок 2. – Наборы для аспирационной биопсии печени, используемые авторами

Результаты и обсуждение

Как отмечено во введении, ошибки морфологической диагностики по биоптатам печени могут быть обусловлены как объективными, так и субъективными причинами.

Объективные причины. Ограничения метода обусловлены в первую очередь незначительным объемом материала, иссекаемого при биопсии. Масса биоптата составляет около 50 мг, т. е. приблизительно 0,003% массы печени (рис. 3).



Рисунок 3. – Макропрепарат печени: слева – биоптат печени, справа – печень

Следует заметить, что даже при ничтожно малом объеме биоптата последний подлежит морфологическому исследованию на предмет того, какой из органов (или тканей) он представляет.

Информативным считается биоптат, который содержит не менее 3-4 портальных трактов. По ряду причин не всегда удается получить биоптат нужных размеров. Наличие в небольшом по объему биоптате изменений, характерных для гепатоза, цирроза, опухоли или гепатита, позволяет морфологу дать определенное заключение. В малом по объему биоптате нередко трудно распознать узлы-регенераты при макронодулярном циррозе, а также аденоматозные узлы (рис. 4).

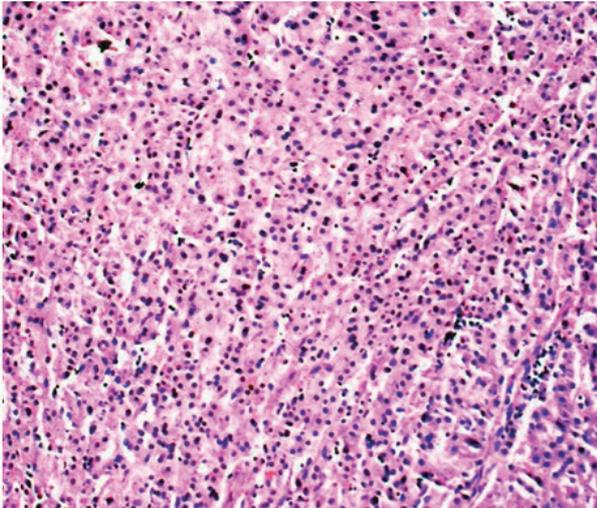
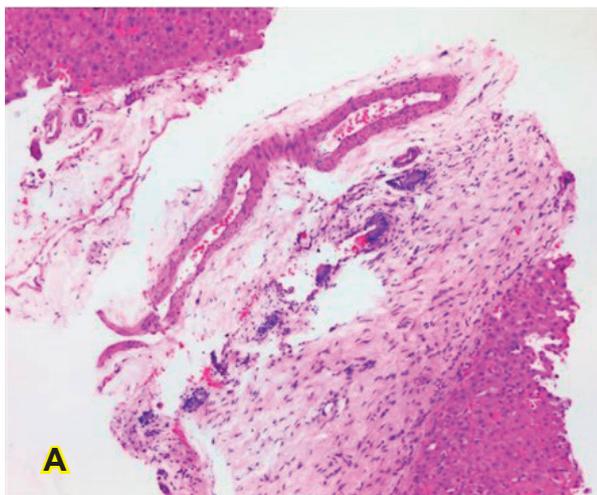


Рисунок 4. – Фрагмент аденоматозного узла печени. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$

В этих случаях оценка результатов морфологического исследования должна носить описательный характер. При этом важно помнить, что отсутствие в биоптате признаков какого-либо заболевания или патологического процесса не исключает наличие его у пациента [8].



Биоптат может оказаться фрагментированным, особенно при циррозе печени, поэтому в нем не всегда видны септы и портальные тракты, а на их месте в срезах располагаются своеобразные «выемки» (рис. 5).

Фрагментирование биоптата чаще возникает при выполнении тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ, из-за мандрена, занимающего около половины просвета иглы, чего нет при использовании наборов для аспирационной биопсии.

При наличии гнойного экссудата на капсуле печени он может оказаться в игле и, следовательно, в биоптате, что будет имитировать гнойный гепатит.

У пациентов, перенесших воспалительный процесс в брюшной полости, капсула печени бывает утолщенной, от нее вглубь органа могут отходить тонкие фиброзные тяжи, рассекающие паренхиму на дольки. В этих случаях портальные тракты, расположенные вблизи капсулы печени, бывают сближенными и слегка склерозированными, что может симулировать цирротические изменения печени (рис. 6-7). В связи с этим при выполнении интраоперационной биопсии желательнее иссекать ткань печени на глубину около 1 см.

К субъективным причинам, способствующим ошибкам морфологической диагностики по биоптатам печени, относят следующие:

1. Отсутствие преемственности в работе лечащего врача и морфолога. При плановых биопсиях необходимо согласовать с морфологом способ фиксации биоптата, поскольку некоторые способы окраски срезов требуют определенной фиксации. В свою очередь, прежде чем приступить к исследованию, врач-морфолог должен изучить ряд клинических и лабораторных показателей пациента, что позволит более качественно оценить морфологические изменения в биоптате печени. Эти данные должны быть

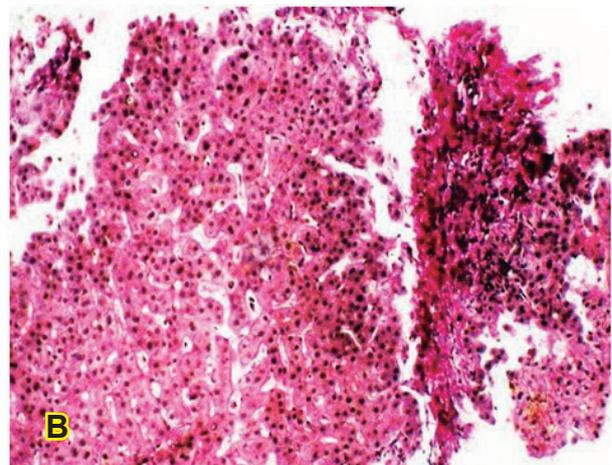


Рисунок 5. – Фрагментация биоптата печени. Окр.: гематоксилином и эозином (А). $\times 100$; пикрофуксином (Б). $\times 200$

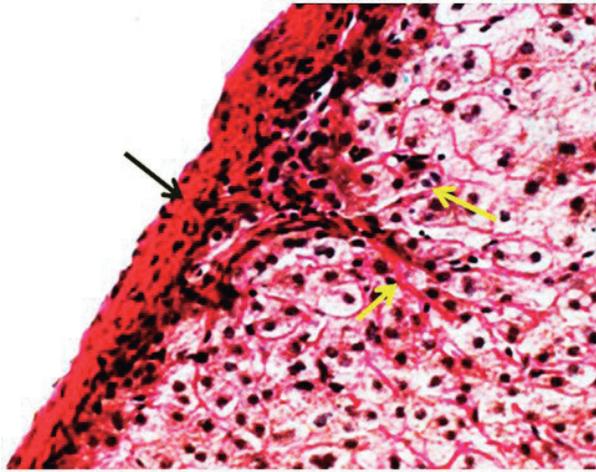


Рисунок 6. – Фиброз и воспалительная инфильтрация капсулы печени (черная стрелка); от капсулы отходят фиброзные тяжи, рассекающие паренхиму (желтая стрелка). Окр.: пикрофуксином. $\times 200$

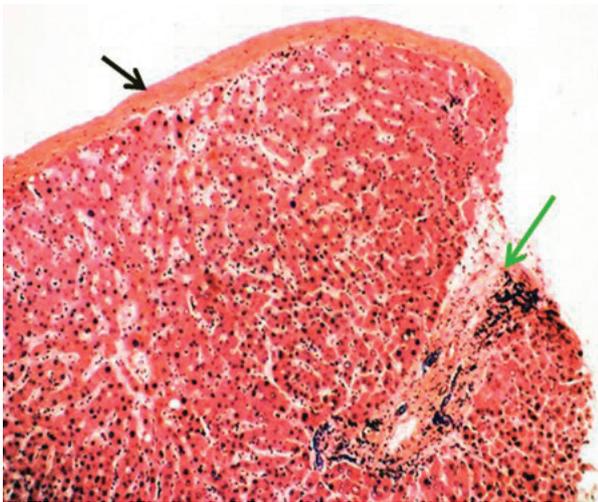


Рисунок 7. – Фиброз капсулы (черная стрелка), расширение и фиброз субкапсулярного портального тракта (зеленая стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 100$

указаны в бланке направления на патогистологическое исследование. Наиболее значимые из них: пол и возраст пациента, его иммунный статус, серологические маркеры вирусных гепатитов, наличие признаков холестаза и цитолиза, давность симптомов и лабораторных изменений, наличие аутоантител, сведения о проведенном лечении и предыдущих биопсиях (если они проводились). Знание морфологом клинических данных пациента повышает точность диагностики на 13% [7].

2. В случае интраоперационной биопсии печени хирург должен стремиться оценить распространенность патологического процесса в печени и взять на биопсию кусочки из края и центра очага поражения.

3. Неправильная фиксация биоптата. Фиксация играет решающую роль для сохранения структуры ткани, предупреждая развитие в ней

аутолиза, а также для успешной последующей окраски. Полноценность фиксации зависит от правильного выбора фиксатора в зависимости от цели исследования, величины биоптата, количества фиксирующей жидкости, продолжительности пребывания в ней материала и т. п. Так, например, если решено осуществить формалиновую фиксацию, следует использовать 10% формалин, забуференный по методу Лилли; если предполагается последующее выявление гликогена, можно использовать абсолютный спирт, жидкость Карнуа и т. п.

4. Тактическая ошибка морфолога. Он должен четко знать основную задачу предстоящего морфологического исследования, т. к. от этого может зависеть особенность фиксации, проводки и окраски гистологических срезов. Определенные затруднения у морфолога могут возникнуть при диагностике пылевидной и мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов. Для выявления липидов и дифференцировки их видов необходимо сделать криостатные срезы из нефиксированной ткани печени. Однако качество препаратов в этих случаях всегда хуже парафиновых, и поэтому в них бывает сложно выявить другие структурные изменения, важные для диагноза. Поэтому только сравнительно большие кусочки печени, полученные интраоперационно, следует разделить на 2 части. Одну из них заливают в парафин, а другую режут на криостате. С учетом того, что чрескожный биоптат печени имеет небольшой размер, и если не стоит задача дифференцировать виды липидов, нежелательно его делить на две части, а весь материал следует залить в парафин.

5. Резать блок необходимо серийно на 4–5 предметных стеклах. Во всех случаях срезы окрашиваются гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином. Остальные срезы хранятся неокрашенными и могут быть использованы при необходимости для других дополнительных методик.

6. Необходимо тщательно изучать все гистологические срезы, несмотря на кажущуюся очевидность процесса в одном из срезов.

7. Нарушение этапности изучения биоптата. Необходимо выделить 5 последовательных этапов:

1-й этап – оценка общей морфологической картины: достаточность объема биоптата для полноценного исследования; изучение особенностей строения печени в биоптате, наличие отклонений в ее строении. Микроскопическая характеристика биоптата является многоступенчатым процессом, при котором последовательно характеризуются изменения архитектоники печени, портальных трактов, внутридольковые изменения, изменения гепатоцитов.

2-й этап: при обнаружении отклонений от

ветить на вопрос: это факт или артефакт. В качестве примеров артефактов можно назвать: аутолиз печени вследствие неправильной фиксации; разрушение и деформация гепатоцитов; «телескопирование» сосудов и протоков – это кажущееся удвоение внутреннего слоя стенки вследствие его заворота в зоне их пересечения; кровоизлияния при неосторожном взятии биоптата; последствия неудачной гистологической обработки срезов: перисинусоидальный отек, различные вакуоли, пустоты, необычный цвет гепатоцитов и удлинение их ядер, очаговая диссоциация гепатоцитов и другие (рис. 8, 9).

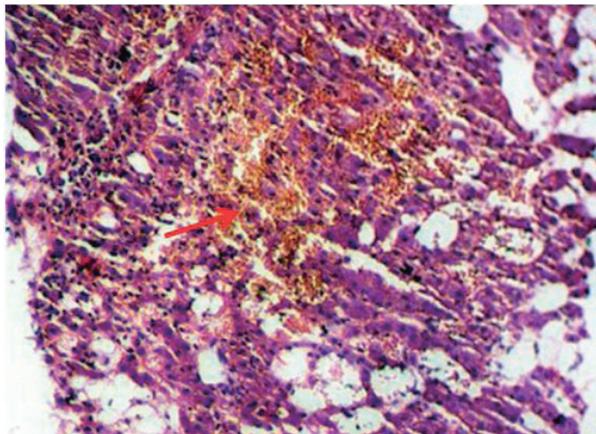


Рисунок 8. – Артефакты: деформация балок, некроз гепатоцитов, обширное кровоизлияние (стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$

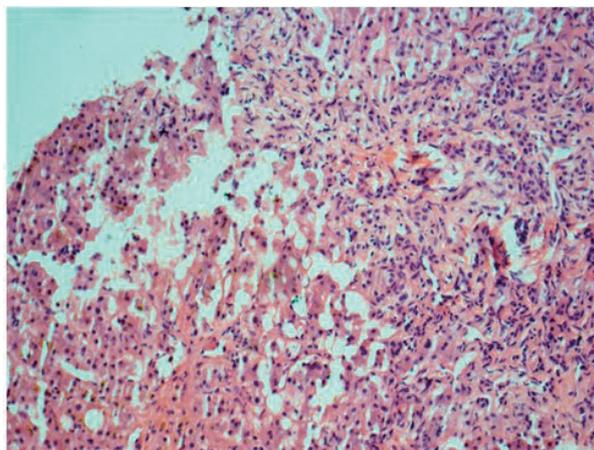


Рисунок 9. – Артефакты: щели и пустоты, неравномерная окраска, фрагментация биоптата. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$

3 этап: если артефакты исключены, необходимо определить, какой общепатологический процесс (или процессы) имеют место.

4 этап: оценка степени выраженности процесса, его активности, стадии хронизации, предполагаемой этиологии.

5 этап: формулирование заключения – желательнее установить нозологический диагноз (в соответствии с МКБ-10). При этом необходимо помнить, что строго специфических гистологических маркеров вирусных, алкогольных, ле-

карственных и другой этиологии гепатитов, гепатозов и циррозов печени нет. Имеется лишь характерная совокупность неспецифических морфологических признаков, что и используется для определения возможной этиологии выявленного патологического процесса.

Что нужно для верификации этиологии патологического процесса? Как минимум, необходим клинко-анатомический подход при оценке выявленных структурных изменений и как максимум – внедрение в практику комплексного морфологического метода, включающего светооптическое, электронно-микроскопическое, гистохимическое, иммуногистохимическое, молекулярно-биологическое (ПЦР) исследования.

Иллюстрацией может служить одно из наших недавних наблюдений. Пациент К., 16 лет, с рождения являлся «носителем» HBsAg (инфицирован в роддоме матерью). Все годы АлАТ и АсАТ без отклонений. Этиотропная терапия не проводилась. В 15 лет при эластометрии фиброз печени не определен (F0). Вирусная нагрузка (ПЦР) постоянно высокая (ДНК более 1,5 млн МЕ/мл). Возникли сомнения в отношении фиброза. Для определения дальнейшей тактики ведения пациента проведена биопсия печени. Один фрагмент биоптата направлен на световую микроскопию, второй – на электронно-микроскопическое исследование.

При световой (классической) микроскопии выявлены слабо выраженная очаговая гидропическая дистрофия гепатоцитов, скудная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация в одном из портальных трактов и едва заметный перипортальный и перисинусоидальный фиброз при окраске среза пикрофуксином (рис. 10, 11).

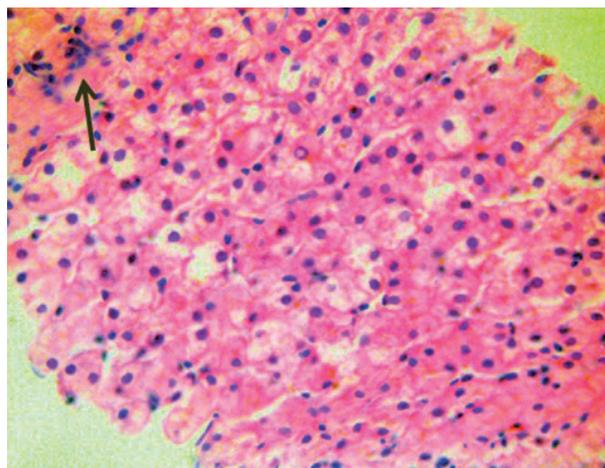


Рисунок 10. – Слабо выраженная белковая дистрофия гепатоцитов и лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация (стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$

При электронно-микроскопическом исследовании установлено наличие выраженного перипортального и перисинусоидального фиброза, сопровождаемого гиперплазией пери-

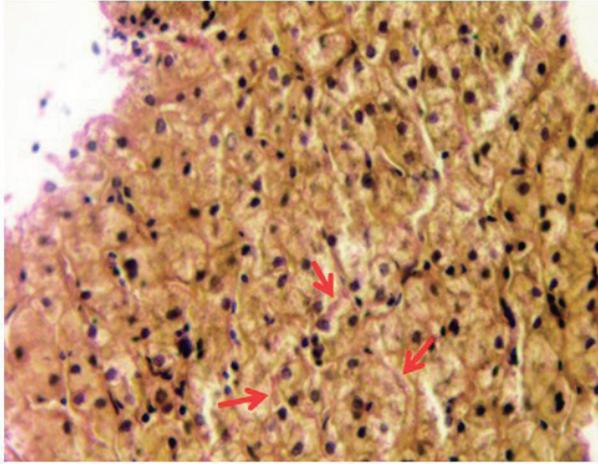


Рисунок 11. – Слабо выраженный перицеллюлярный и перисинусоидальный фиброз (стрелки). Окр.: пикрофуксином. ×200

синусоидальных липоцитов, находящихся преимущественно в активированном состоянии. Синусоиды были расширенными и заполненными гомогенной субстанцией, разными клетками (лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, единичными нейтрофилами и эозинофилами). Определялись локальные нарушения структуры эндотелиальных клеток, редукция микроворсинок гепатоцитов, сужение пространств Диссе, гиперплазия фибрилл коллагеновых волокон, особенно заметных на поперечных срезах (рис. 12).

В гепатоцитах имели место выраженные дистрофические изменения, которые проявлялись локальной «опустошенностью» цитоплазмы практически всех гепатоцитов, что стало следствием инволюции цитоплазматических оргanelл, их недопроизводства в связи с дефицитом пластических ресурсов [9], редукцией элемен-

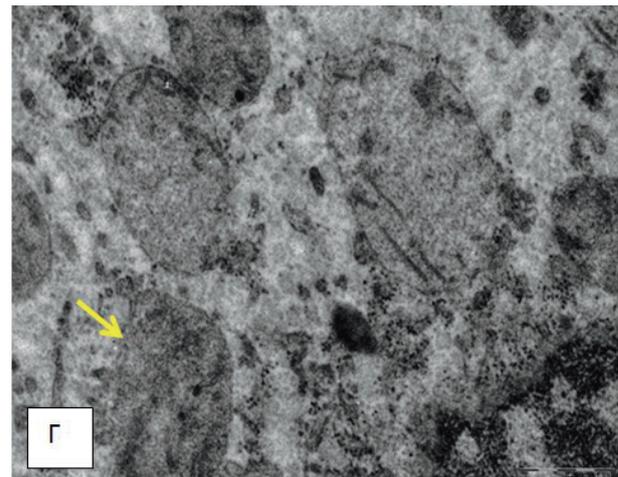
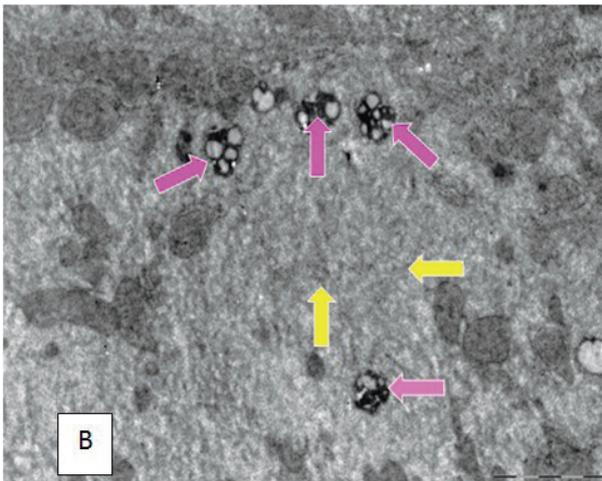
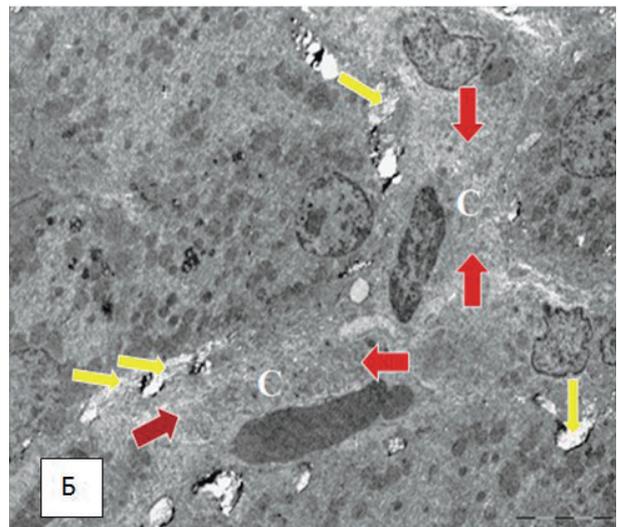
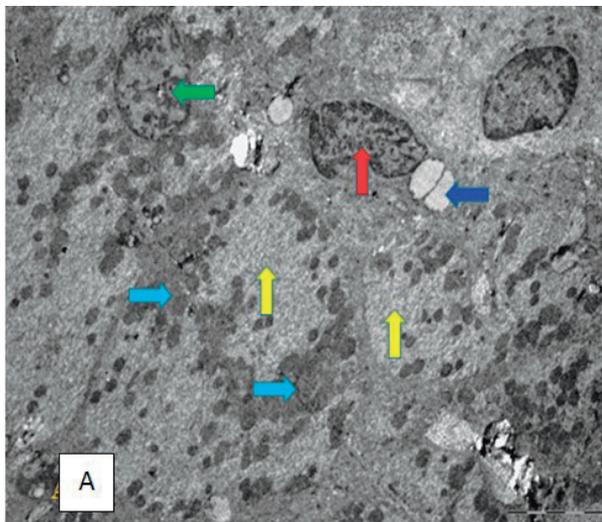


Рисунок 12. – Локальная «опустошенность» цитоплазмы гепатоцитов (А, В – желтые стрелки); липофусцин-содержащие лизосомы в цитоплазме гепатоцитов (В – фиолетовые стрелки); митохондрии, содержащие умеренно электронно-плотный матрикс (А – голубые стрелки); набухание и просветление матрикса митохондрий, редукция крист, разрушение наружной мембраны (Г – стрелка); крупноглыбчатый хроматин в ядрах гепатоцитов (А – зеленая стрелка); расширение синусоидного капилляра (С) и заполнение его просвета гомогенной субстанцией (коричневые стрелки), разными синусоидальными клетками, редукция микроворсинок со стороны гепатоцитов, сужение пространства Диссе, перикапиллярный (желтые стрелки) фиброз (Б); активная клетка Ито (А – красная стрелка, липидные гранулы – синяя стрелка). ×4 000 (А, Б); ×12 000 (В); ×40 000 (Г)

тов цитоплазматической сети – как ГрЭС, так и ГлЭС, отражающей спад биосинтетических и метаболических процессов.

Отмечено уменьшение числа митохондрий и нарушение ультраструктуры большинства оргanelл в виде набухания и просветления матрикса и редукции крист. В цитоплазме гепатоцитов определялось накопление липофусцин-содержащих лизосом при одновременном резком сокращении содержания липидных и гликогеновых включений. Во всех ядрах определялись реактивные изменения, проявляющиеся глыбчатой конденсацией хроматина и наличием специфических мелких электронно-плотных частиц, размером 15-25 нм, располагающихся диффузно с формированием округлых скоплений, не ограниченных мембраной, вероятно, являющихся вирусом В.

Таким образом, проведенное комплексное клиничко-морфологическое исследование позволило сделать вывод, что у пациента К. имеет место хроническая HBV-инфекция с наличием перипелллярного и перикапиллярного фиброза. Наличие при этом постоянной высокой вирусемии,

способствующей прогрессированию фиброза, требует назначения противовирусной терапии.

Выводы

Более чем 30-летний личный опыт проведения слепых аспирационных биопсий печени и морфологической диагностики поражений печени позволяет авторам говорить о непревзойденной значимости морфологического исследования биоптата печени перед всеми известными методами диагностики и клинического мониторинга патологического процесса в печени при хронических диффузных поражениях разной этиологии.

Результаты морфологической оценки биоптата печени зависят от опыта и квалификации морфолога. Наш многолетний опыт исследований биоптатов печени показал, что различия в оценке морфологических изменений касаются преимущественно индекса гистологической активности. В то же время верификация и трактовка дистрофических, некротических, воспалительных и склеротических процессов менее подвержена расхождениям.

References

- Zakhia K, Etienne D, Asarian A, Reddy M, Gerald Klatskin (1910-1986): A pioneer in hepato-biliary disorders and biopsy techniques. *Journal of Medical Biography*. 2018;1:967772018778028. doi: 10.1177/0967772018778028.
- Huang C, Lorentzen T, Skjoldbye B, Rosenberg J, Nolsøe CP. Fast-track, ambulatory ultrasound-guided Tru-Cut liver biopsy is feasible and cost-efficient. *Danish Medical Journal*. 2015;62(7):A5110.
- Alten TA, Negm AA, Voigtländer T, Jaeckel E, Lehner F, Brauner C, Wedemeyer H, Manns MP, Lankisch TO. Safety and performance of liver biopsies in liver transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2014;28(5):585-589. doi: 10.1111/ctr.12352. doi: 10.1111/ctr.12352.
- Serov VV, Drozd TN, Lebedev SP, Popova IV, Popov MS, Sekamova SM, Beketova TP, Lavadnaja MG; Serov VV, Lapish K. eds; USSR Academy of Medical Sciences. *Morfologicheskaja diagnostika zabolevanij pecheni [Morphological diagnosis of liver diseases]*. Moscow: Medicina; 1989. 336 p. (Russian).
- Komarova DV, Tsinzerling VA. *Morfologicheskaja diagnostika infekcionnyh porazhenij pecheni [Morphological diagnosis of infectious lesions to the liver]*. Saint Petersburg: SOTIS; 1999. 245 p. (Russian).
- Galambos JT. *Cirrhosis*. Philadelphia: Saunder; 1979. 376 p.
- Leuschner U, Leuschner M, Strohm WD, Hübner K, Kurtz W, Hagenmüller F. Laparoscopie und Blindpunktion in der modernen Leberdiagnostik. *Leber, Magen, Darm*. 1981;11:245-250.
- Loginov AS, Aruin LI. *Klinicheskaja morfologija pecheni*. Moscow: Medicina; 1985. 240 p. (Russian).
- Nepomnyaschih DL, Aydagulova SV, Nepomnyaschih GI; Russian Academy of Medical Sciences; *Biopsija pecheni: patomorfogenez hronicheskogo gepatita i tsirroza [Liver biopsy: Pathomorphogenesis of chronic hepatitis and cyrrhosis]*. Moscow: Izdatelstvo RAMN; 2006. 368 p. (Russian).

Поступила: 29.08.2018

Принята к печати: 20.09.2018