ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХРОЛЕНКО ПОЛИНА ВЛАДИМИРОВНА

ИНФОРМАТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

14.01.19 – Детская хирургия

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Е.Ю. Дьяконова

доктор медицинских наук

А.Н. Сурков

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……...……...4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……..…….12

1.1. История развития методов исследования печени……..…….....12

1.2. Современные возможности эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени…….……..…..14

1.3. Методы биопсии печени...…….....15

1.4. Противопоказания к проведению биопсии печени…….....20

1.5. Потенциальные постбиопсийные осложнения…….……21

1.6. Проблемы информативности биоптатов печени…….……23

1.7. Гистологические методы оценки структурных изменений печени……...27

1.8. Значение лабораторных и инструментальных методов диагностики у детей с хроническими болезнями печени……...29

1.8.1. Лабораторные методы диагностики у детей с хроническими болезнями печени…….……29

1.8.2. Ультразвуковая диагностика у детей с хроническими болезнями печени…….31

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..….34

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования…….....34

2.2. Методы исследования на этапе предоперационной подготовки 38

2.2.1. Лабораторные методы исследования...……..……..……...38

2.2.2. Инструментальные методы исследования……..…39

2.3. Методика проведения краевой резекции гепатобиоптата под лапароскопическим контролем……40

2.4. Макроскопическое исследование ткани печени……..……43

2.5. Методика проведения пункционной биопсии печени……....43

2.6. Патоморфологическое исследование гепатобиоптатов…….44

2.7. Критерии оценки сравниваемых методик биопсии печени……...44

2.7. Статистическая обработка полученных данных…….……45

2.8. Этическая экспертиза…….……45

ГЛАВА 3. ЛАБОРАТОРНО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ……...…46

3.1. Гемостатические нарушения у пациентов с хроническими болезнями печени.……..…….46

3.2. Новые диагностические возможности оценки состояния ткани печени. Эхографические особенности поверхностных структур печени в норме и при хронических формах ее патологии у детей……..... 47

3.3. Характеристика полученных гепатобиоптатов……...53

3.4. Оценка гистологических изменений ткани печени у детей с ХБП……..58

3.5. Сравнительный анализ макроскопических изменений ткани печени и результатов морфологических исследований гепатобиоптатов……...66

3.6 Характеристика осложнений при проведении пункционных биопсий и краевых резекций ткани печени под лапароскопическим контролем……...69

3.7 Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии в соответствии с результатами лабораторных и инструментальных методов обследования……....72

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ…….……..74

5.1. Клинический случай № 1…….……..74

5.2. Клинический случай № 2……..80

5.3. Клинический случай №3…….……..84

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……..…88

ВЫВОДЫ……..……96

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ...……..98

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..……..….99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронические заболевания печени (ХБП) у детей представляют обширную, неоднородную по этиопатогенетическим признакам и клинической картине группу патологических состояний, имеющих разные темпы прогрессирования, исходом многих из которых является цирроз с декомпенсацией печеночных функций [3, 6, 28], что может потребовать проведения ортотопической трансплантации [81].

Несмотря на внедрение множества неинвазивных диагностических методов обследования, биопсия продолжает оставаться ключевым методом в диагностике гистопатологических изменений ткани печени [42, 88].

Основным способом получения материала для морфологических исследований принято считать пункционную биопсию печени, проведение которой, однако, может сопровождаться развитием жизнеугрожающих осложнений [65, 99], и, в некоторых случаях, малой информативностью полученных гепатобиоптатов [52,81, 84, 94].

Подробный анализ литературных источников с точки зрения вариабельности гистологических проявлений при различных поражениях печени (в особенности, неоднородность поражения) позволяет сделать вывод о наличии неоднозначных требований относительно размеров биоптата в зависимости от этиологии заболевания печени [29, 74, 97]. Так, результаты различных исследований показывают высокую достоверность морфологической верификации острого вирусного гепатита даже при размере биоптата 5 мм [96]. Однако для диагностики активного хронического гепатита, ввиду наличия участков ткани с различной степенью выраженности фиброза, необходимый минимальный размер биоптата должен составлять 25 мм [54]. Неоднородность лобулярной архитектоники при наличии макронодулярного цирроза, развивающегося у пациентов с хроническим

гепатитом, также является причиной ошибочной диагностики при малых размерах биоптата [29, 91].

Следовательно, недостаточное количество, и, в отдельных случаях, низкое качество биопсийного материала (при проведении пункционной аспирационной биопсии печени нередко происходит фрагментация цирротически измененной ткани), а также риск развития жизнеугрожающих осложнений, диктует необходимость выработки персонифицированного подхода к выбору метода биопсии печени у детей с ХБП [4, 62].

Альтернативным методом получения биопсийного материала может являться краевая резекция печени под лапароскопическим контролем, проведение которой позволяет не только получить биоптат необходимого для полноценной оценки патологических изменений размера и выполнить взятие материала из наиболее измененных участков, но и провести макроскопическую оценку состояния печени и других органов брюшной полости и малого таза. Неоспоримым преимуществом лапароскопической биопсии является возможность визуальной оценки паренхимы печени после резекции ее фрагмента, дает возможность достоверно и своевременно оценить вероятность развития осложнений и предпринять все необходимые меры для их профилактики и купирования, в том числе, под зрительным контролем осуществить своевременную остановку кровотечения [68], являющегося наиболее частым жизнеугрожающим осложнением при проведении биопсии печени [65].

Информативность данных, полученных при оценке макроскопических характеристик ткани печени в ходе диагностической лапароскопии требует сопоставления с данными ультразвукового исследования и результатами морфологического анализа.

Таким образом, на основании результатов инструментально - лабораторных методов диагностики, наличия данных о сопутствующих заболеваниях, можно предполагать вероятность развития жизнеугрожающих осложнений и степень информативности гепатобиоптатов, полученных при

проведении пункции и краевой резекции ткани печени под лапароскопическим контролем.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время пункционная биопсия печени является основным методом получения гистологического материала. Однако у детей с ХБП, осложненными развитием тяжелой степени и цирроза печени, нарушениями гемостаза и наличием сопутствующей патологии данный метод проведения биопсии несет риск развития жизнеугрожающих осложнений и вероятность недостаточной информативности полученных биоптатов [52, 85, 88].

Выбор оптимального метода биопсии печени, обеспечивающего получение гистологического материала, достаточного для полноценной оценки патологических изменений, а также позволяющего избежать развития жизнеугрожающих осложнений, является одним из первостепенных вопросов диагностики и лечения ХБП у детей, однако данные об информативности и безопасности альтернативных методов биопсии у детей с ХБП в доступной отечественной и зарубежной литературе представлены единичными публикациями [48, 72].

В исследовании представлена сравнительная характеристика информативности биоптатов, полученных методом пункционной биопсии и краевой резекции печени под лапароскопическим контролем, особенностях имевшихся осложнений, освещены вопросы, касающиеся дифференциального подхода к выбору метода биопсии печени у детей с ХБП.

Цель исследования

Оптимизация диагностических мероприятий по изучению структурных изменений ткани печени у детей с хроническими формами ее патологии.

Задачи исследования

1. Сравнить информативность чрескожных пункционных биопсий и краевых резекций ткани печени под лапароскопическим контролем.
2. Сравнить безопасность чрескожных пункционных биопсий и краевых резекций ткани печени под лапароскопическим контролем.
3. Провести сравнительный анализ макроскопических характеристик печени, полученных по результатам диагностической лапароскопии, с данными ультразвукового исследования и морфологической оценки гепатобиоптатов.
4. Разработать алгоритм выбора метода биопсии в соответствии с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования у детей с хроническими болезнями печени.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ характеристик гепатобиоптатов, полученных методами пункции и краевой резекции.

Впервые проведена сравнительная оценка безопасности краевых резекций ткани печени и пункционных биопсий у детей с хроническими болезнями печени.

Впервые выполнена оценка ультразвуковых характеристик поверхностных структур печени у здоровых детей и пациентов с хроническими болезнями печени, проведен анализ макроскопических изменений печени у детей с хроническими болезнями печени.

Теоретическая и практическая значимость

Доказана целесообразность проведения биопсии путем краевой резекции ткани печени под лапароскопическим контролем и обосновано ее применение у детей с хроническими болезнями печени.

Внедрение результатов работы в практику

Основные результаты, научные разработки и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в научную и клиническую практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой и хирургического отделения и неотложной и плановой помощью Научно-исследовательского института (далее – НИИ) Педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России). а также в лекционный курс и практическое обучение студентов и клинических ординаторов и на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку информативности и безопасности краевой резекции ткани печени под лапароскопическим контролем у детей с хроническими болезнями печени, которым с целью верификации диагноза и оценки эффективности проводимого лечения было необходимо морфологическое исследование гепатобиоптатов. Особое

внимание уделяли результатам лабораторных и инструментальных данных, полученных в ходе подготовки к проведению биопсии.

В диссертационном исследовании анализировали результаты обследования 228 детей, разделенный на контрольную, основную группу и группу сравнения по результатам клинико – лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Оценка медицинской документации выполнена за период 7 лет, применяя методики описания и учета клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных и морфологических изменений. Анализ полученных данных проводили в соответствии с современными статистическими методами, включающими анализ вида распределений, описательные статистики, оценку достоверности, корреляционный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с хроническими болезнями печени выбор метода биопсии печени необходимо осуществлять с учетом данных лабораторных и инструментальных методов обследования.

2. При наличии нарушений системы гемостаза и ультразвуковых изменений поверхностных структур печени, свидетельствующих о структурно – функциональных нарушениях, наиболее безопасным методом биопсии является краевая резекция ткани печени под лапароскопическим контролем.

3. У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом информативность гепатобиоптатов, полученных методом краевой резекции существенно выше, чем при чрескожной пункционной биопсии.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами диагностики, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018 г.); XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019 г.); VI Всероссийской конференции «Неотложная детская хирургия и травматология» (Москва, 2019 г.).

Публикации

По теме диссертации всего опубликовано 10 научных работ, в том числе 7 статей, из которых 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований, и 3 тезисов.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в исследовательской работе, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, ведения пациентов в стационаре, так и при обработке медицинской документации, формировании базы данных, проведении исследований, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, а также опубликованы научные работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 108 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 2 глав собственных наблюдений, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 29 рисунками. Список использованной литературы включает 101 источник: 43 отечественных и 58 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ [1]

1.1. История развития методов биопсии печени

Первые научные данные о практической ценности и методике выполнения биопсии печени встречаются в публикациях французского врача A. Vernois, датированных 1844 г. [69]. В монографии «О диабете» немецкого патолога и клинициста F. Frerichs подробно описана биопсия печени, успешно проведенная в 1884 г. P. Ehrlich [95]. Результаты серии морфологических исследований гепатобиоптатов были опубликованы L. Lucatello в 1895 г. Результаты проведения первой пункционной биопсии селезенки и печени, датированы 1907 г. и выполнены F. Schupfer.

Последующее развитие методов проведения биопсии связано с дальнейшей модификацией биопсийных игл, что было описано в работах A. Bingel (1923 г.), A. Josefson (1920 г.), J. Olivet (1926 г.). G. Menghini в 1957 г. разработал методику, посредством которой проведение пункции печени стало возможным за значительно более короткий отрезок времени. Методика, охарактеризованная им как «односекундная пункционная биопсия», получила широкое распространение и высокую оценку. Наравне с продолжающимся успешным использованием новых и совершенствованием уже разработанных методик проведения биопсии печени модифицировались и визуализационные методы диагностики, что давало возможность проводить пункцию под ультразвуковым контролем и компьютерной томографией в режиме реального времени.

---

[1] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Хроленко П.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Гусев А.А., Прудникова Т.А., Бекин А.С., Романова Е.А., Кулебина Е.А., Туманова Е.Л., Куликов К.А., Дворяковский И.В., Русинова Д.С. Современные возможности эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени. Педиатрическая фармакология. 2018; №3: 238-248

Это дало возможность уменьшить вероятность повреждения магистральных сосудов и органов, расположенных рядом [69, 85].

В 1976 г. J. Haaga и R. Alfidi впервые провели прицельную пункционную биопсию очагового поражения печени под контролем компьютерной томографии [61]. Пункция по Menghini при эхографическом ассистировании впервые проведена L. Greiner и F. Franken в 1983 г. и до настоящего времени считается методом выбора при получении биопсийного материала [60]. Диагностическая ценность транскутанной пункции оставалась бесспорной на протяжении последних десятилетий. Однако опасность развития жизнеугрожающих состояний, сопровождавших проведение пункции, побуждало исследователей к поиску новых способов проведения биопсии печени [69].

Наличие повышенного риска гемостатических осложнений при проведении пункции у пациентов с ХБП привело к появлению новой методики биопсии чрезвенозным доступом. Трансъюгулярная пункция впервые описана C. Dotter в 1964 г. [57], а в 1967 г. — успешно выполнена (под контролем мониторинга электрокардиограммы) W. Hanafee у взрослых и детей, находившихся в группе высокого риска (с повышенной вероятностью развития кровотечения, асцитом, выраженным ожирением, большим количеством интраабдоминальных спаек) [69]. О возможности проведения биопсии печени через бедренную вену впервые сообщил M. Mewissen в 1988 г. Некоторые исследователи считают трансфеморальный доступ более безопасным и эффективным [71]. Однако недостаточное в отдельных случаях количество биопсийного материала, отсутствие возможности адекватной макроскопической оценки печени при транскутанном или трансвенозном доступе привело к появлению новых способов получения гепатобиоптатов (лапароскопическая биопсия) [58].

Развитие лапароскопии как эксплоративной методики, используемой в дифференциальной диагностике ХБП, связано с именем немецкого гастроэнтеролога H. Kalk. Разработка лапароскопической техники получения

биоптата печени начата им с 1928 г., а его научные работы впоследствии имели решающее значение в развитии представлений о печеночной пункции в Европе [57]. Сведения о результатах первых лапароскопических краевых резекций печени, получивших широкое распространение в хирургической практике, датированы 1992 г. и принадлежат M. Gagner [57].

1.2. Современные возможности эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени

Подробный анализ источников литературы с точки зрения неоднородности патоморфологических проявлений при ХБП различной этиологии позволяет сделать вывод о вариабельности требований касательно размеров биоптата в зависимости от причины поражения печени. Низкое качество, а в отдельных случаях и недостаточное количество гистрологического материала говорят о целесообразности проведения чрескожных пункционных биопсий печени у детей [81, 40, 84]. Трансъюгулярный доступ в педиатрической практике применяется сравнительно редко по причине малых диаметров сосудов [48]. Альтернативным способом получения образца ткани печени может служить лапароскопическая биопсия, при проведении которой возможно получение биоптатов из наиболее измененных участков паренхимы, достаточного размера для полноценной оценки морфологических изменений. Одним из главных достоинств биопсии печени под лапароскопическим контролем является возможность предварительного осмотра органов брюшной полости, оценки состояния кишечника, что чрезвычайно актуально при аутоиммунных заболеваниях печени, часто непосредственно связанных с воспалительными болезнями кишечника [57].

Целесообразно учитывать, что выполнение инвазивных манипуляций у детей с ХБП сопряжено с повышенной вероятностью развития осложнений.

Широкий спектр противопоказаний, включающий наличие нарушений системы гемостаза, асцит и др., ограничивает возможность проведения биопсии методом пункции. При проведении краевой резекции гепатобиоптата под лапароскопическим контролем возможно избежать развития жизнеугрожающих осложнений, обусловленных развитием коагулопатий, а возможность ультразвуковой коагуляции обеспечивает остановку кровотечения под визуальным контролем [69].

Таким образом, одним из наиболее важных вопросов диагностики и лечения ХБП у детей является выбор наиболее оптимального метода получения гепатобиоптата, обеспечивающего достаточного для полноценной оценки патологических изменений гистологического материала, а также позволяющего избежать возникновения жизнеугрожающих осложнений.

1.3. Методы биопсии печени

Возможными методами получения ткани печени являются:

- пункционная биопсия под ультразвуковым или лапароскопичеким контролем;
- трансвенозная биопсия (трансьюгулярная и трансфеморальная);
- краевая резекция ткани печени под лапароскопическим контролем;

Пункционная биопсия

Пункционная биопсия печени — сравнительно простой с технической точки зрения, быстрый способ получения гистологического материала, обладающий, в то же время, рядом значительных потенциальных недостатков, в частности - высоким риском развития осложнений (пневмо- и гемоторакс, внутрипеченочное и внутрибрюшное кровотечение, желчный перитонит), а также малым размером получаемых гепатобиоптатов [76, 34, 24]. Пункция гепатобиоптата проводится при помощи аспирационных (Klatskin, Menghini, Jamshidi) и режущих (Vim-Silverman, Tru-cut) игл. Качество извлеченного биопсийного материала при этом может варьировать

[65]. Так, по данным G. Kalambokis с соавт. (2007), гепатопунктаты, полученные посредством игл Tru-cut по сравнению с иглами Mengini, имеют большую длину, являются менее фрагментированными и обладаю большей информативностью [65].

Данные экспериментального исследования, выполненного В. Ившиным и соавт. (2009), относительно безопасности аспирационных игл для проведения биопсии печени, говорят о том, что применение в клинической практике тонких (0,8 мм) игл при введении в паренхиму печени является потенциально гораздо более опасным относительно риска развития разрыва печеночной ткани [14]. Пункция поверхностно расположенных включений представляет наибольший риск. Необходимо быстро выполнять инцизию тонкой иглы в паренхиму, изъятие биопсийного материала, извлечение иглы из паренхимы печени и заканчивать процедуру до совершения больным первых дыхательных движений. Использование игл крупного и среднего диаметра является гораздо менее опасным относительно риска разрыва паренхимы печени, вследствие чего биопсия может проводиться дольше. С целью уменьшения риска кровотечения извлечение игл большого и среднего диаметра возможно проводить в 2 этапа: первостепенно из очагового образования в ткань печени, а спустя несколько минут — окончательно. На фоне неглубоких дыхательных движений задержка иглы в паренхиме органа способствует тромбированию канала пункции, и риск разрыва паренхимы печени при этом сравнительно небольшой [14].

Пункционную биопсию печени в настоящее время проводят под контролем ультразвукового исследования [2, 32]. Надрез кожи, пункционная игла через который на высоте выдоха проводится через слои подкожной жировой клетчатки и межреберные мышцы производят после определения места проведения пункции в области VIII–IX межреберья между средней и передней подмышечными линиями.

Далее, либо с помощью создания вакуума с дальнейшим введением иглы в ткань печени и аспирации участка паренхимы, либо с введением иглы

на глубину 3–4 см и срезания столбика ткани (определяется модификацией применяемой иглы), полученный биоптат извлекают. Проведение пункции также возможно осуществлять через переднюю брюшную стенку в случае значительного увеличения размеров печени [65].

Подходы к определению рационального метода лучевой визуализации описаны в публикациях А. Зубова (2006), в которых проанализированы данные о проведении 864 чрескожных пункционных биопсий печени, проведенных под ультразвуковым контролем и компьютерной томографией с применением цифровой рентгенографии[11]. Использование визуализационных методик необходимо проводить на 3 этапах — оценка зоны интереса, навигация вмешательства, контроль развития осложнений и эффективности терапии. Установлено, что ведущим методом ассистирования при проведении инвазивных процедур у пациентов с хроническими болезнями печени является ультразвуковое исследование, но его использование ограничивается трудностями визуализации некоторых параметров.

Наиболее эффективным при очаговых поражениях печени и патологических изменениях желчевыводящей системы является сочетанное использование ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии на различных этапах проведения диагностических и лечебных минимально инвазивных процедур [11]. В исследовании N. Sainani и соавт. (2014) также говорится о целесообразности использования компьютерной томографии при проведении пункционных биопсий печени [92].

Трансвенозная биопсия

Трансвенозная биопсия печени — метод проведения биопсии печени, имеющий преимущество по причине незначительной инвазивности манипуляции, однако, из – за малых диаметров соответствующих сосудов, нечасто используемый в повседневной практике. Проведение биопсии трансъюгулярным/трансфеморальным доступом осуществляется посредством проведения иглы в одну из печеночных вен и дальнейшей

пункцией через стенку сосуда ткани печени, что позволяет снизить вероятность возникновения гематологических осложнений (внутрипеченочное и внутрибрюшное кровотечение) [52, 57]. По результатам работы L. Jeffers и соавт. (2007), проведение биопсий с помощью трансъюгулярного доступа повышает достоверность оценки изменений ткани печени и снижает, таким образом, риск возниковения диагностических ошибок [51]. Однако, по данным исследования E. Cholongitas и соавт. (2006) информативность биоптатов, полученных посредством трансъюгулярной и чрескожных пункций, является одинаковой [54].

Лапароскопическая биопсия

Лапароскопическая биопсия печени — более затратный с материальной и технической точек зрения метод получения ткани печени, позволяющий, тем не менее, получать высокоинформативный биоптат, проводить визуальную оценку состояния органа и предупреждать развитие жизнеугрожающих осложнений - кровотечения и нарушения целостности других органов [69, 30, 31].

Проведение лапароскопической биопсии печени осуществляется под эндотрахеальным наркозом, в положении ребенка на спине. После установки троакаров и наложения карбоксиперитонеума проводят осмотр брюшной полости, петель кишечника, сальника. Осматривают правую и левую доли печени, селезенку, желчный пузырь, круглую и серповидную связки печени, двенадцатиперстную кишку. Далее оценивают состояние органов малого таза (толстой кишки, аппендикса, фаллопиевых труб и яичников, матки, наличия грыжевых отверстий) [82].

Сосуды большого сальника, париетальной брюшины и серозной оболочки желудка, круглой и серповидной связок требуют прицельного внимания. Их расширение и извитой характер служат признаками развития портальной гипертензии. На более поздних стадиях ХБП формируются наиболее заметные коллатеральные пути кровотока, визуализирующиеся в

круглой, серповидной и диафрагмально-ободочной связке, сопровождаясь прогрессивной реканализацией пупочной и параумбиликальных вен.

Проведение эксплоративной лапароскопии включает визуальную оценку состояния печени и селезенки: цвета, размера, поверхности капсулы, однородности структуры поверхности, сосудистого рисунка. [69].

В зависимости от выбранной методики далее проводят пункцию органа режущей/аспирирующей иглой, или краевую резекцию фрагмента печени при помощи ультразвукового скальпеля (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Краевая резекция фрагмента печени под лапароскопическим контроолем выполняется при помощи ультразвукового скальпеля

При этом необходимо учитывать наличие участков печени, в которых проведение биопсии наиболее предпочтительно ввиду наименьшего риска развития осложнений (Рисунок 2).

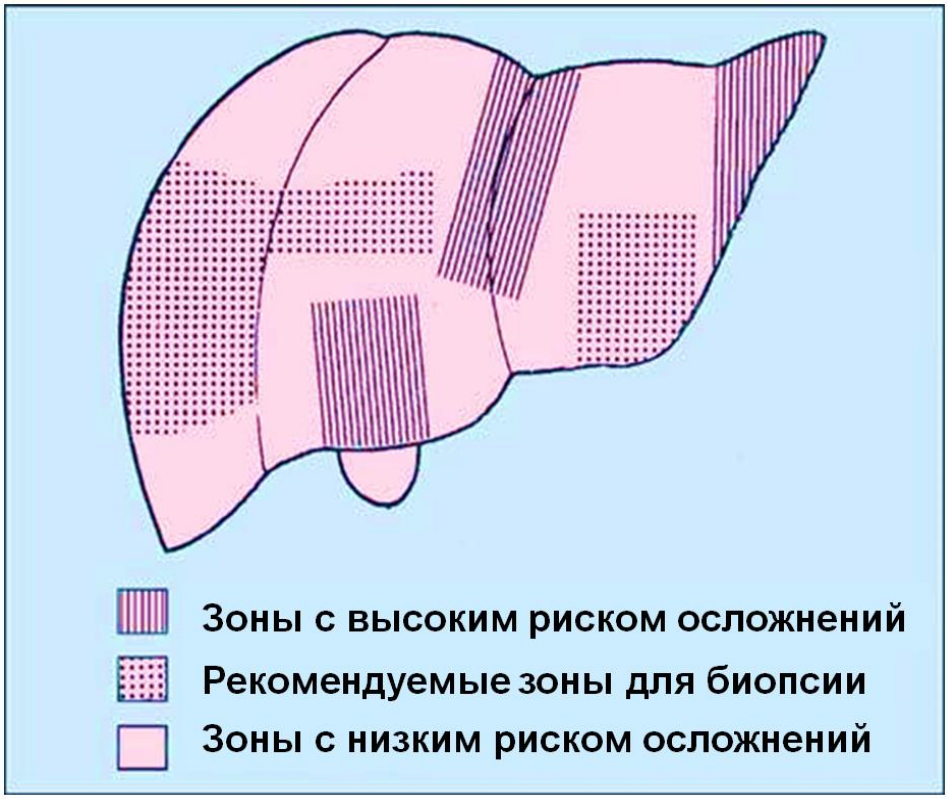


Рисунок 2 - Участки печени с различным риском развития осложнений при проведении биопсии. Адаптировано из [69]

Преимуществом проведения биопсии печени под лапароскопическим контролем является возможность получения фрагмента из наиболее измененных участков, достаточного размера для всех необходимых методов обследования (морфологический, иммуногистохимический вирусологический) [78, 80, 101].

1.4. Противопоказания к проведению биопсии печени

Противопоказания к проведению биопсии печени варьируют в зависимости от выбранной методики получения гепатобиоптата. Широкий спектр противопоказаний, включающий наличие избыточной массы тела и асцита, нарушений системы гемостаза, портальной гипертензии в сочетании с выраженной цирротической трансформацией ткани печени ограничивает возможность проведения чрескожной пункции [69]. Краевая резекция

гепатобиоптата под лапароскопическим контролем позволяет избежать развития осложнений, обусловленных наличием коагулопатий, а возможность ультразвуковой коагуляции под визуальным контролем обеспечивает своевременную визуализацию и остановку кровотечения [69].

1.5. Потенциальные постбиопсийные осложнения

При проведении биопсии печени осложнения встречаются достаточно редко, однако в большинстве случаев представляют собой жизнеугрожающие состояния. В Таблице 1 представлены частота встречаемости и характер осложнений, возникающих при проведении пункционной биопсии печени.

Таблица 1 – Осложнения пункционной биопсии печени и частота их развития [65]

Характер осложнения	**Частота развития**
Кровотечение: - внутрибрюшное - внутрипеченочное и/или подкапсульное - гемобилия	 0,03-0,7% 0,059-2,3% 0,059-0,2%
Желчный перитонит	0,03-0,22%
Сепсис и абсцедирование	0,088%
Пневмоторакс и/или выпот в плевральную полость	0,08-0,28%
Гемоторакс	0,18-0,49%
Летальный исход	0,11-1,7%

Причиной летальных исходов, по литературным данным, в основном является развившееся после биопсии кровотечение [65]. В 42% случаев возникших кровотечений, согласно результатам европейских исследователей, необходимо проведение гемотрансфузии. При этом от стадии

патологического процесса зависит риск геморрагических осложнений, составляя 24% у пациентов с АИГ с фиброзом и хроническим вирусным гепатитом, достигая 60% при циррозе [46]. По результатам исследования В. Ивашкина и Ч. Павлова (2006), 61% осложнений развиваются в первые 2 ч после проведения биопсии, в последующие 10 ч - 82%, в течение суток — 96% [61]. В исследовании M. Sehmbhi и соавт. (2015), в котором выполнено 570 биопсий (330 — трансъюгулярных, 240 — пункционных), было отражено, что общая частота осложнений, возникших в послеоперационном периоде, составила 5,6% (1,4% - больших, 4,2% — малых), однако отличий в зависимости от методики не отмечалось, при трансъюгулярном доступе имело место нарушение техники методики проведения биопсии [93]. По результатам обследования 159 детей в исследовании S. Tulin-Silver и соавт. (2018) показано, что процент осложнений после проведения пункционных и трансъюгулярных биопси составляет 3,3% и 2,6% соответственно [99].

В работе M. Rad с соавт. (2016) трансъюгулярные биопсии печени были выполнены 24 пациентам, у которых имелись различные проявления ХБП — асцит, коагулопатия, тромбоцитопения. При этом у 37,5% больных отсутствовали послеоперационные осложнения, 33,3% пациентов отмечали наличие болевых ощущений в верхнем правом квадранте живота, в 4,2% отмечалось наличие диффузного абдоминального болевого синдрома, также у 4,2% обследованных было выявлено попадание контрастного вещества под капсулу печени. При этом 83% биоптатов отвечали всем требованиям для проведения гистологического исследования, и среднее число портальных трактов составляло 6,75±2,95 [90]. Согласно исследованию B. Kis и соавт. (2013), при проведении 166 биопсий трансъюгулярным доступом, в 98,8% техника выполнения пункции была верной, при этом 95,7% биоптатов были пригодными для гистологического исследования. В 1,8% случаев отмечались большие осложнения, в том числе 1 летальный исход [67]. По результатам G. Kalambokis и соавт. (2007), большие и малые осложнения при проведении трансъюгулярных биопсий встречаются, соответственно, в 0,56% и 6,5%

случаев. Авторами отмечено отдельно, что риск развития осложнений возрастает у детей, однако связи с повторными пассажами иглы выявлено не было. У взрослых пациентов в 0,09% был зафиксирован летальный исход (в 0,06% вследствие развившегося кровотечения, в 0,03% - от желудочковой аритмии) [65].

H. Kader и соавт. (2003) были обследованы 58 детей с ХБП в возрасте 11,1±7,6 лет. Зону проводимой чрескожной биопсии первоначально, на основании физикального осмотра и анатомических ориентиров, определял врач, после чего выполнялось ультразвуковое исследование данной области, что давало возможность выявить потенциальные осложнения: возможность перфорирование кишечника — 13%, травмирования диафрагмы — 27%, повреждение крупных сосудов — 7%, разрыва почки — 7%. Таким образом, полученные результаты ультразвукового исследования позволили изменить место предполагаемой пункции в 25% случаев, что снизило риск послеоперационных осложнений до 1,7% [64].

По результатам исследования M. Baig и W. Javed (2015) отмечались исключительно незначительные боли в области пункции, проводившейся у взрослых пациентов под местной анестезией [45].

1.6. Проблемы информативности биоптатов печени

Еще с 1970-х годов ведутся активные дискуссии относительно вариабельности морфологических изменений в зависимости от размеров гепатобиоптата [97, 70]. Maharaj и соавт. (1986) было высказано предложение о необходимостиб одномоментного получения 3 образов ткани печени ввиду повышенного риска гиподиагностики патологических изменений [74].

Необходимо учитывать, что проведение чрескожной пункционной биопсии может сопровождаться вероятностью развития так называемых ошибок попадания, что связано с прохождением иглы через участки печени,

не отражающие общую морфологическую картину, а также с получением образца ткани недостаточного размера (менее 10 мм) с малым количеством портальных трактов [29]. Также возможно выявление в пунктате лишь единичных скоплений из гепатоцитов в отсутствие компонентов матрикса или элементов ткани печени, что делает непригодным для исследования гистологический материал.

На сегодняшний день вопрос о стандартах размера биоптата продолжает оставаться дискутабельным. Так, G. Colloredo и соавт. (2003) считают информативным биоптат, содержащий не менее 3–4 портальных трактов, не менее 15 мм длиной [52].

Так как пункционная биопсия выполняется тонкой иглой, в некоторых случаях диагностика цирроза может представлять затруднения: например, наличие регенераторных узлов более 3 мм диаметром и их неравномерное распределение. При этом в биоптате могут быть обнаружены незначительные фибротические изменения, отдельно лежащие соединительно-тканные волокна, нормальные печеночные дольки. Фиброзная ткань труднее втягивается в биопсийную иглу, ввиду чего в пунктате может быть представлена в недостаточном количестве. Отсутствие признаков патологического процесса в гепатобиоптате, таким образом, не исключает его наличия у пациента [55, 94]. По результатам исследования E. Cholongitas и соавт. (2006), идеальным для проведения гистологического исследования является биоптат длиной 20–25 мм. Систематический обзор имеющихся источников позволил установить, что длина пунктата при проведении пункционной биопсии составляет в среднем 17,7±5,8 мм, а число портальных трактов — 7,5±3,4, при трансъюгулярной — 13,5±4,5 мм и 6,8±3,2 соответственно [54]. В публикации P. Bedossa и соавт. (2003) указано, что для верной интерпретации гистопатологические изменения у 75% пациентов, длина биоптата должна быть не менее 25 мм [47]. С целью уточнения диагноза, по мнению G. Kalambokis и соавт. (2007), необходимо наличие биоптата содержащего 6 портальных трактов, в то время как для правильного

определения стадии фиброза и степени воспаления необходимо наличие образца ткани, как минимум содержащего 11 портальных трактов [65].

Проанализировав результаты 133 биопсий печени, проведенных модифицированными иглами Mengini с диаметрами 1,4 мм и 1,6. I. Sporea и соавт. (2012) показали, что фрагменты, полученные с применением иглы бóльшего диаметра, содержат бóльшее количество портальных трактов, чем при применении иглы меньшего диаметра — 24,5±10,6 против 20,8±8,6 (p=0,003) [98].

Доказано, что точность и информативность морфологического исследования повышается при одномоментном получении нескольких гепатобиоптатов. Разночтения на 1 стадию фиброза при анализе парных биоптатов от одних и тех же пациентов, по результатам исследования V. Ratziu и соавт. (2007), отмечались в 41% случаев, а признаки НАСГ были бы пропущены у 24% больных в случае исследования только одного гепатопунктата. Авторами, на основании результатов обследования, было сделано заключение о степени выраженности неоднородности патологических изменений при НАСГ, обуславливающих существенный риск диагностических ошибок [91]. I. Siddique и соавт. (2003) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С при парном сравнении биоптатов была выявлена разница в 1 стадию фиброза по шкале Knodell в 34,5% случаев [96]. Проанализировав 112 гепатобиоптатов (56 пар) пациентов с ПСХ, также высокую долю разночтений результатов на 1 стадию фиброза отмечают R. Olsson и соавт. (1995), в 11% случаев — более чем на 1 стадию (7%, если длина биоптата составляет более 20 мм). При этом в 37% случаев цирротические изменения ткани печени были пропущены [83]. R. Vuppalanchi и соавт. (2009) при повторном исследовании тех же биоптатов одним морфологом выявлен факт наличия различий в интерпретации степени выраженности изменений ткани печени. Также доказана более высокая степень информативности одновременного исследования трех образцов ткани печени от одного пациента по сравнению с двумя

относительно корректности верификации воспаления, стеатоза и фиброза. В то же время авторами была выявлена зависимость точности верификации НАСГ от размера биоптата [100]. При исследовании сразу трех биоптатов, полученных одновременно из различных участков ткани печени, качество диагностики увеличивается до 80–100% [44, 73]. Однако степень травматизации органа, и как следствие, возрастание риска развития геморрагических осложнений, возрастает при повторных пассажах иглы через паренхиму [4]. Риск максимально высок при одномоментном взятия трех и более столбиков ткани печени [86].

Способ получения гепатобиоптата также необходимо учитывать при оценке гистологического материала. Прохождение биопсийной иглы через плотную фиброзированную паренхиму в случае проведения пункции может приводить к частичному извлечению ткани печени вследствие фрагментации гепатобиоптата, что в ряде случаев является причиной ошибочной оценки гистологического индекса склероза [65]. Также необходимо иметь ввиду характеристики полученного при краевой резекции фрагмента печени материала, так, например, отсутствие фрагмента капсулы Глиссона может искажать при оценке биоптатов представление о степени выраженности соединительной ткани [65]. Следует также учитывать, что помимо рутинного морфологического исследования, при некоторых формах ХБП необходимо проведение дополнительных методов исследования (иммуногистохимическое, вирусологическое, электронно-микроскопическое исследования). В таком случае с целью адекватной оценки необходимо наличие большего объема гистологического материала, что нужно иметь ввиду на этапе выбора метода биопсии, так как при увеличении количества пункций вероятность развития осложнений повышается [69].

На сегодняшний день морфологическое исследование является основным методом оценки выраженности изменений в печеночной ткани. Тем не менее, вопрос об алгоритме метода гепатобиопсии остается открытым. Начиная от техники проведения вмешательства и заканчивая

всеми тонкостями исследования гепатобиоптата, от которых зависит правильная интерпретация диагноза, проведение пункции сопряжено с рядом трудностей. Краевая резекция печени под лапароскопическим контролем представляется более информативным и безопасным методом проведения биопсии, ввиду чего возможно более широкое ее применения в педиатрической практике. Ввиду чего необходимы дальнейшие исследования относительно безопасностии и соответственно, целесообразности проведения биопсии данным методом у детей с ХБП.

1.7. Гистологические методы оценки структурных изменений печени

Точная оценка особенностей строения ткани печени, степени выраженности фиброза и воспалительных изменений возможна только при проведении гистологического исследования, включающего анализ серии ультратонких срезов методом световой микроскопии [4, 37]. Для адекватной оценки степени выраженности фибротических процессов в печени необходимы специальные окраски препаратов, позволяющие определить разные типы соединительной ткани в биоптате.

Эластические волокна окрашиваются орсеином по Унна-Тенцеру, фуксилином по Хартуили; коллагеновые волокна - трихромовым способом Маллори различных модификаций, а также пикрофуксином по методу Ван-Гизона; ретикулярные (аргирофильные) волокна при помощи импрегнации серебром по Футу. Осуществляя оценку морфологических изменений в ткани печени важно учитывать возможность быстро наступающих в недостаточно фиксированном материале патологических изменений (некачественная фиксация, толстые срезы, несоблюдение правил приготовления микропрепаратов, перекрашивание), что затрудняет интерпретацию данных и может приводить к гипердиагностике некротических изменений печени [20, 33]. Оценку морфологической степени воспалительных изменений и

выраженности фиброза производят при помощи специально предназначенных полуколичественных шкал — METAVIR, Knodell, Ishak, Desmet [27].

При помощи иммуногистохимических исследований изучаются локальные образования: в тканях определяется наличие цитокератинов с высокой молекулярной массой при холангиокарциноме и α-фетопротеина при гепатоцеллюлярной карциноме.

Повышение качества диагностики степени выраженности фиброза может быть повышено при сочетанном проведении иммуногистохимического, гистологического, морфометрического и электронно-микроскопического методов исследования [33]. Результаты микроскопического анализа пунктата печени при этом необходимо сопоставлять с клинико-лабораторными данными, так как объективная оценка морфологических изменений без такой связи практически невозможна [12].

Описанные способы оценки послужили основой для создания автоматизированных компьютерных моделей, позволяющих судить о прогрессировании или регрессии фиброза при обобщении данных, полученных после повторных биопсий печени через небольшие промежутки времени [20].

К высокочувствительным методам относится спектрофотоколориметрическое исследование при помощи компьютерного анализатора и с окраской образца ткани сириусом красным, обеспечивает на фоне терапии возможность проведения оценки динамики отложения коллагеновых волокон в пределах портального тракта [25]. Кроме того, разработан способ определения выраженности распространенности фиброза в перицентральной зоне печеночной дольки с помощью количественной оценки депозитов коллагена в пространствах Диссе и вычисления коллагенового индекса [47]. Однако вследствие отсутствия адекватных стандартов сравнения, такой количественный анализ образцов печени ткани

достаточно сложен. Интерпретация результатов при этом затруднительна при наличии цирротической трансформации, так как определение доли фиброзной ткани в почечной паренхиме проблематично, однако результаты достаточно надежны при наличии сохранной структуры печени [43].

1.8. Значение лабораторных и инструментальных методов диагностики у детей с хроническими болезнями печени

1.8.1. Лабораторные методы диагностики у детей с хроническими болезнями печени

Для снижения риска развития осложнений в случае необходимости хирургического вмешательства или инвазивных диагностических манипуляций у детей с ХБП необходимо исследование целого ряда лабораторных показателей, включающих в себя результаты общего анализа крови, биохимических маркеров функции печени, показателей системы гемостаза.

Важное прогностическое значение при оценке результатов общего анализа крови имеют уровень гемоглобина, число форменных элементов крови (тромбоцитов и эритроцитов). По данным литературы, не существует единого мнения относительно нижней допустимой границы показателей форменных элементов по результатам общего анализа крови у данных пациентов [53], однако общепринятым считается, что уровень тромбоцитов должен составлять не менее 50х10^9/л при проведении инвазивных манипуляций с высоким риском развития кровотечения [64].

Однако у детей с ХБП может отмечаться как увеличение, так и снижение показателей общего анализа крови. Так, повышение уровня гемоглобина выше 14,35г/ДцЛ и гематокрита более 42.6% у детей с неалкогольным жировым гепатозом является предикотором развития фиброза с вероятностью 75% [57].

Очевидно, что выраженность патологических процессов при ХБП у детей коррелирует с изменениями параметров биохимического анализа крови, основными из которых являются уровень аминотрансфераз, билирубина, гамма – глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. Уровень аминотрантфераз является основным параметром в оценке наличия повреждения клеток ткани печени. При этом АЛТ является более чувствительным показателем в отношении повреждения гепатоцитов. В клинической практике допустимым считается уровень аминотрансфераз в пределах двух стандартных отклонений от средних значений. По данным европейских гастроэнтерологов, верхняя граница нормы уровня АЛТ в течение первых 18 месяцев после рождения составляет 60 Ед/л для мальчиков и 55 Ед/л для девочек и 40 Ед/л и 35Ед/л соответственно у детей после 18 месяцев. При этом даже длительно сохраняющися синдром цитолиза в случае отсутствия установленного диагноза во многих случаях диктует проведение морфологического исследования [77].

Считается, что риск развития нарушений гемостаза в условиях хронического холестаза и цирротической трансформации ткани печени, значительно повышает вероятность развития коагулопатии при повреждении печени. Гемостатические осложнения при заболеваниях печени нередко могут включать множественные изменения, такие как тромбоцитопения (70–90 · 109/л) [53, 64], что обусловлено снижением уровня тромбопоэтина, увеличенным разрушением тромбоцитов селезенкой вследствие развития портальной гипертензии и спленомегалии. [8] Нарушение синтетической функции печени приводит к снижению уровня антикоагулянтных факторов, в частности, антитромбина III, протеина C и протеина S. Обычно дефицит антикоагулянтных факторов выражен умеренно, и тромботические осложнения крайне редки [56]. Так, дефицит протеина S у пациентов с первичным склерозирующим холангитом составляет около 7% [53].

Вероятность развития летального исхода у пациентов с ХБП также повышен, что в 60% случаев обусловлено большей кровопотерей во время проведения

оперативных вмешательств и инвазивных исследований. При этом удлинение протромбинового времени более чем на 1,5 и 2,5 секунды соответствуют летальности в 47 и 87%. Развития кровотечения у пациентов с МНО > 1,5 в два раза выше [53].

1.8.2. Ультразвуковая диагностика у детей с хроническими болезнями печени

До настоящего времени ультразвуковое исследование (УЗИ) продолжает оставаться одним из первых в ряду визуальных методов оценки состояния паренхимы печени [75]. Общепринятыми критериями оценки состояния печени при УЗИ являются: ее размер, величина углов краев, эхо–архитектоника паренхимы, состояние внутрипеченочных желчных протоков и характеристик портального и артериального кровотока [9].

Рутинные эхографические критерии оценки патологических изменений не позволяют с точностью определить степень выраженности фиброза, а иногда и цирротических изменений ткани печени [75]. В последние годы в качестве альтернативных способов неинвазивной диагностики активно применяются транзиентная фиброэластометрия и ультразвуковая количественная оценка структуры паренхимы Acoustic Structure Quantification, которые, согласно данным ряда авторов, имеют высокую диагностическую ценность [8]. Однако, данные исследования не являются широкодоступными в первичном педиатрическом звене [56]. Учитывая сложности широкого практического использования инструментальных и лабораторных методов диагностики патологических изменений ткани печени в ежедневной практике, необходимо изучение дополнительных диагностических критериев, позволяющих судить о состоянии ткани печени.

Отечественными и зарубежными исследователями выполнено большое количество работ относительно разработки нормативов общепринятых ультразвуковых характеристик. Однако научные публикации, касающихся

разработки нормативов для оценки поверхностных структур печени крайне немногочисленны. Ввиду чего представляется необходимым у детей разных возрастных групп без патологических изменений ткани печени и с ХБП провести исследование следующих характеристик, оцениваемых при проведении УЗИ:

- толщины капсулы печени;

- неоднородности капсулы печении, обусловленного микро- и макронодулярных гиперплазией;

- расслоения капсулы печени вследствие наличия соединительно – тканных втяжений у пациентов с фиброзом;

- асинхронности движения печени и висцеральной брюшины при совершении пациентом дыхательных движений;

Единичные работы содержат данные относительно толщины и неоднородности капсулы печени и выраженности степени фибротических изменений исключительно у взрослых [74]. Согласно данным Cordova J. и соавт. (2016), неоднородность поверхности печени является наиболее точным ультразвуковым признаком выраженных фибротических изменений. По результатам исследования Pickhardt P..J. и соавт (2016) оценка степени неоднородности (наличия нодулярности) поверхности печени позволяет определить стадию развития фиброза, особенно при выраженных структурных изменениях, при этом точность определения фиброза по оценке степени неоднородности поверхности печени в соответствии с данными морфологического исследования согласно шкале METAVIR составила 80,2% при F2, 89,0% при F3, и 97,9% при F4 стадии развития фиброза.

Работ относительно исследования асинхронности движения печени и висцеральной брюшины в доступной отечественной и зарубежной литературе нами не обнаружено. Однако, данный показатель может использоваться, как косвенный признак наличия фибротической трансформации ткани печени ввиду того, что визуализируемая

асинхронность выявляется, возможно при более четкой контурируемости утолщенной капсулы печени отдельно от брюшины.

Ультразвуковое исследование ткани печени – основной метод неинвазивной диагностики патологических изменений у детей с ХБП. В представленных отечественных и зарубежных публикациях содержатся крайне немногочисленные результаты подобных исследований только во взрослой популяции [71] и у детей [7].

Качество гистологического материала, полученного при проведении чрескожной пункционной биопсии напрямую зависит от выраженности фибротических изменений ткани печени, ввиду повышенной вероятности фрагментации биопсийного материала у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом [58, 94].

Глава 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов, дизайн исследования

В проведенном одноцентровом двунаправленном (ретро– и проспективном) исследовании проведена комплексная оценка результатов клинического, лабораторного, инструментального и морфологического обследования детей, направленных из различных Федеральных округов Российской Федерации и зарубежья на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой (заведующий – д.м.н. А.Н. Сурков) и хирургическое отделение с неотложной и плановой помощью (заведующий – к.м.н. А.А. Гусев) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., проф. А.П. Фисенко) в период с сентября 2012 г. по сентябрь 2019 г. Данные были получены в ходе изучения результатов первичного обследования больных в указанных отделениях в соответствии с планом научно-исследовательских работ, утвержденным Ученым советом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Общее количество обследованных детей – 228.

На разных этапах исследования дети были распределены в следующие группы:

1. Основная группа (I) – 75 пациентов с ХБП от 2 лет 0 мес. до 17 лет 11 мес., с медианой 12 лет 8 мес. [6 лет 8 мес.; 16 лет 1 мес.], которым проводили краевую резекцию гепатобиоптатов. Распределение по полу было следующим: девочки n=42, мальчики n=33.
2. Группа сравнения (II) – 80 пациентов с ХБП, в возрасте от 2 лет 0 мес. до 17 лет 11 мес., с медианой 12 лет 5 мес. [6 лет 7 мес.; 15 лет 4 мес.], которым биопсию печени проводили методом пункции. Распределение по полу было следующим: девочки n=38, мальчики n=42.
3. Контрольная группа (III) – 73 ребенка без патологии печени, в возрасте от 2 лет 2 мес. до 17 лет 10 мес., с медианой 12 лет 6 мес. [5 лет 11 мес.;

16 лет 3 мес.], включенных в исследование на этапе УЗ оценки печени. Распределение по полу было следующим: девочки n=37, мальчики n=36.

Критерии включения в основную группу и группу сравнения:

- дети с ХБП обоих полов в возрасте от 2 лет 0 мес до 17 лет 11 мес;
- наличие показаний к проведению биопсии печени (верификация диагноза, определение степени выраженности патологических изменений);
- наличие информированного согласия законных родителей/представителей и пациентов при достижении ими возраста 14 лет.

Критерии исключения из основной группы и группы сравнения:

- Наличие противопоказаний к проведению биопсии под общим обезболиванием (наличие выраженной коагулопатии, заболеваний сердечно – сосудистой и дыхательной систем в стадии декомпенсации).

Критерии исключения и условия выхода пациента из исследования на любом из этапов:

Пациента исключали из исследования в следующих случаях:

- Отказ родителей/опекунов пациента или самих пациентов (в возрасте старше14 лет) от участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу:

- дети обоих полов в возрасте от 2 лет 0 мес до 17 лет 11 мес без патологии печени.
- наличие информированного согласия законных родителей/представителей и пациентов при достижении ими возраста 14 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

- Отказ родителей/опекунов пациента или самих пациентов (в возрасте старше14 лет) от участия в исследовании.

Дизайн исследования

Длительность исследования, включавшего в себя 2 этапа, составила 5 лет. На первом этапе проводили оценку лабораторных показателей у детей с ХБП: уровня гемоглобина, наличия тромбоцитопении, нарушений системы гемостаза. Далее выполняли ультразвуковое исследование печени, включающее эхографическую оценку поверхностных структур печени (толщины Глиссоновой капсулы, наличия ее расслоения и нодулярности, усиления подкапсульного кровотока, формы края печени) у пациентов с хроническими болезнями печени (n=75) и у детей без патологии печени (n=73). По результатам проведенного обследования дети с ХБП были разделены на 2 группы – с наличием изменения изучаемых лабораторных анализов и эхографических изменений ткани печени (Основная группа, n – 75) и отсутствием изменения изучаемых лабораторных анализов и/или эхографических изменений ткани печени (Группа сравнения, n - 80). Пациентам основной группы выполнялась лапароскопическая краевая резекция ткани печени, пациентам группы сравнения выполнялась пункционная биопсия под ультразвуковым контролем. Далее проводили сравнительный анализ информативности и безопасности лапароскопических краевых резекций ткани печени и пункционных гепатобиопсий, разработку алгоритма выбора метода биопсии печени у детей с ХБП.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

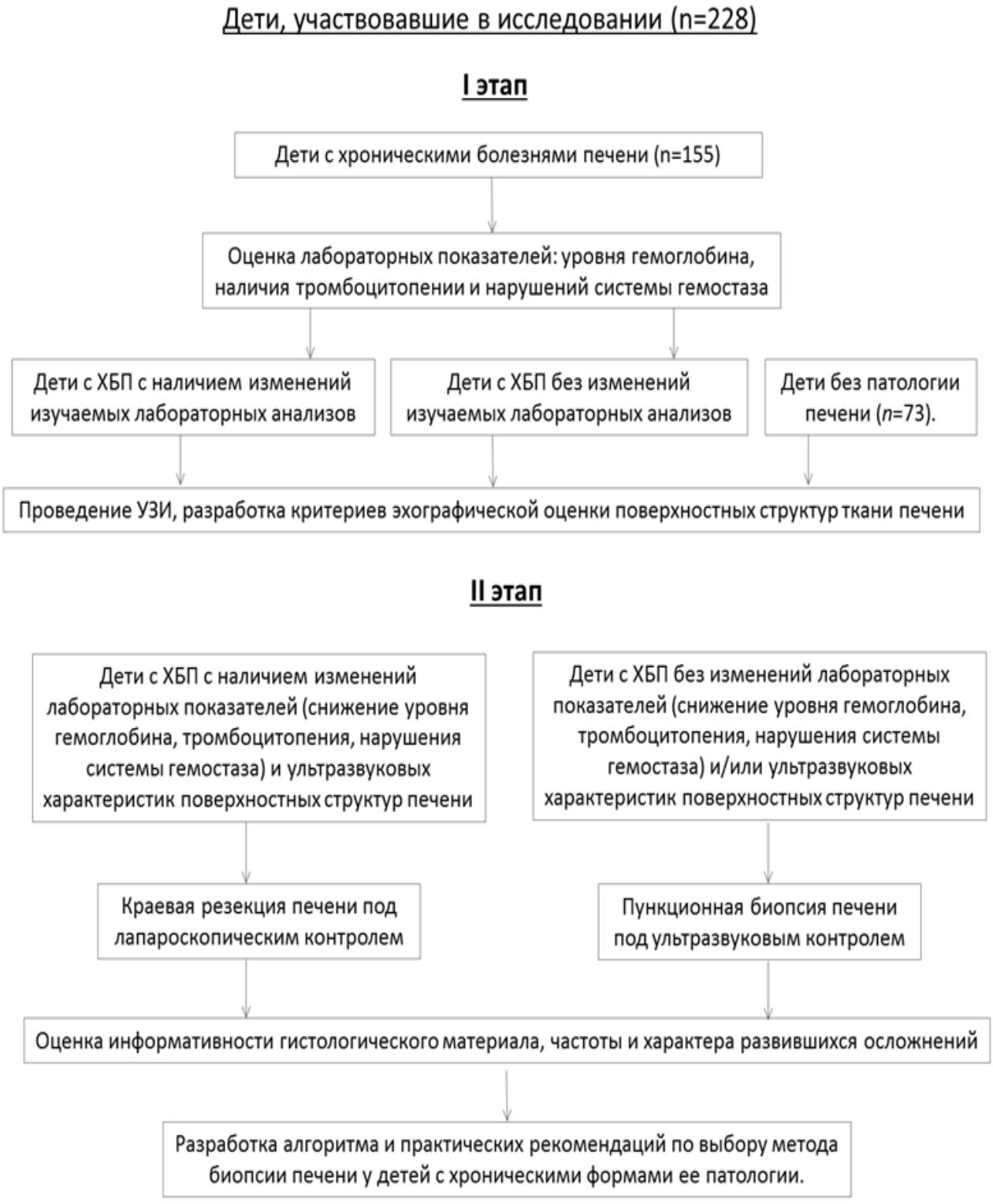


Рисунок 3 - Дизайн исследования.

2.2. Методы исследования на этапе предоперационной подготовки

Всем пациентам выполняли стандартный объем обследований, согласно действующим медико-экономическим стандартам. Учитывая высокий риск развития гемостатических нарушений у детей с ХБП, при выявлении нарушений системы гемостаза осуществляли консультацию гематолога. При выявлении сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на течение операционного и послеоперационного периодов, а также при осложненном течении основного заболевания, проводили консультации специалистов соответствующего профиля, после чего, по показаниям, проводили дополнительные методы обследования.

2.2.1. Лабораторные методы обследования

Лабораторные методы обследования включали в себя клинический анализ крови, коагулограмму (протромбин по Квику, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген) оцениваемые в соответствии с принятыми референсными значениями (Таблица 2).

Таблица 2 – референсные значения изучаемых лабораторных показателей

Показатель	Должные значения	Ед. измерения
Гемоглобин	120 - 155	г/л
Тромбоциты	150 - 440	10^9/л
Протромбин по Квику	70 - 115	%
Протромбиновое время	12,7 - 16,1	сек
МНО	0,97 - 1,3	<>
Тромбиновое время	14 - 21	сек
АЧТВ	28 - 37,9	сек
Фибриноген	2,12 - 4,33	г/л

Лабораторные исследования выполняли в централизованной клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс–диагностики (заведующая – д.м.н. Е.Л. Семикина) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с помощью аппаратов: Avida 2120 (Siemens, Германия), Sysmex XS 2000i (Sysmex Corporation, Япония), StaCompact (Stago, Франция) и Cobas C 311 (Roche, Франция).

2.2.2. Инструментальные методы обследования

Инструментальное обследование включало в себя УЗИ печени. УЗИ выполняли на базе отделения ультразвуковой диагностики (заведующий - к.м.н. Г.В. Ревуненков) с помощью аппарата «Logiq 9» фирмы «GE Healthcare» (США) с использованием конвексного (с частотой до 8.0 Мгц) и линейного датчика (с частотой до 14.0 Мгц), работавших в режимах «педиатрия» и «близлежащие структуры». Проводили эхографическую оценку поверхностных структур печени: толщины Глиссоновой капсулы, наличия ее расслоения и нодулярности, усиления подкапсульного кровотока, формы края печени.

Помимо общепринятых эхографических критериев оценки состояния печени (ее размер, величина углов краев, ровность контура, эхогенность, эхо – архитектоника паренхимы печени, состояние внутрипеченочных желчных протоков и характеристик портального и артериального кровотока), анализировали состояние поверхностных структур печени (толщины Глиссоновой капсулы, наличия ее расслоения и нодулярности, асинхронности движения печени и висцеральной брюшины, усиления подкапсульного кровотока, формы края печени).

Полученные эхографические данные у пациентов с ХБП сравнивали с результатами морфологического исследования гепатобиоптатов согласно стадии фиброза, рассчитанной по шкале METAVIR: F0 – отсутствие фиброза, F1 - портальный фиброз без обнаружения ложных долек, F2 – портальный

фиброз с обнаружением ложных долек, F3 - выраженный фиброз без цирроза, F4 – цирроз.

2.3. Методика проведения краевой резекции гепатобиоптата под лапароскопическим контролем.

Краевые резекции ткани печени выполняли на базе хирургического отделения с неотложной и плановой помощью (заведующий – к.м.н. Гусев А.А.) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Для проведения краевых резекция ткани печени под лапароскопическим контролем использовали лапароскопическую стойку «EndoAlpha Evis Exera III» (Olympus, Япония), включающую в себя 19-дюймовый монитор с разрешением 1080p, видеоблок с камерой, источник света, источник энергии. Применяли угловой (30°) оптический лапароскоп диаметром 10 мм, к которому присоединяли головку камеры «Olympus OTV» (Olympus, Япония) с тремя раздельными матрицами для красного, синего и зеленого спектров света, разрешением 19201080 пикселей, что позволяло получать изображение формата fullHD. Инсуффляцию углекислого газа осуществляли с помощью инсуффлятора «Olympus UHI-3» (Olympus, Япония) с функцией подогрева инсуффлируемого воздуха, что снижало риск запотевания камеры. Целевые значения давления в брюшной полости составляли 12 мм ртутного столба.

Инструментарий для проведения резекции фрагмента печени состоял из троакаров 5 мм для инструментов и 10 мм для введения лапароскопа, изогнутого тупоконечного диссектора, ультразвукового скальпеля «Harmonic», (Ethicon, США).

Все лапароскопические инцизионные биопсии печени выполняли под общим эндотрахеальным наркозом. В положении ребенка (Рисунок 4) на спине проводили полулунный разрез над пупком, далее с помощью зажима типа «москит» создавали отверстие в апоневрозе, раздвижение мышц и тканей и перфорация брюшины, устанавливали тупоконечный троакар

(Рисунок 5), вводили лапароскоп диаметром 10 мм, начинали инсуфляцию газа под давлением 10-12 мм рт. ст.



Рисунок 4 - Положение пациента на операционном столе

Операционная бригада в составе хирурга и ассистента располагалась по боковым сторонам ребенка, мониторы находились с лицевой стороны ребенка. Под контролем камеры производили установку двух манипуляционных троакаров – 5 мм. Первый троакар вводили по правой среднеключичной линии на 2-3 см выше подвздошной кости, второй троакар устанавливали по левой среднеключичной линии на 2-3 см выше подвздошной кости.

Первым этапом проводили визуальную оценку состояния брюшной полости, сальника, петель кишечника. Далее осматривали правую долю печени, желчный пузырь, круглая и серповидная связки, двенадцатиперстную кишку. Следующим этапом проводили осмотр левой доли печени, селезенки, желудка. В последнюю очередь оценивали состояние органов малого таза (толстой кишки, аппендикса, матки, фаллопиевых труб и яичников, наличия грыжевых отверстий).

Проведение эксплоративной лапароскопии включало оценку макроскопических характеристик печени и селезенки: размера, цвета, поверхности капсулы, сосудистого рисунка, однородности структуры.

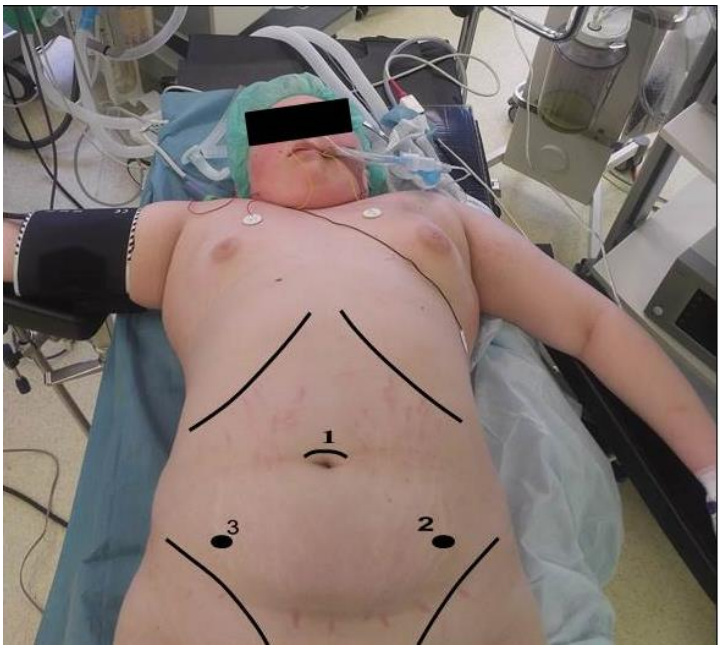


Рисунок 5 - Расположение троакаров при выполнении краевой биопсии печени под лапароскопическим контролем

Далее при помощи ультразвукового скальпеля и изогнутого зажима проводили краевую резекцию фрагмента левой доли печени (Рисунок 6). Полученный гепатобиоптат извлекали из брюшной полости, погружали в 10% раствор формалина, и, при необходимости - в сухую среду.



Рисунок 6 - Краевая резекция фрагмента левой доли печени

2.4. Макроскопическое исследование ткани печени

Одним из ключевых этапов при проведении краевой резекции гепатобиоптатов под лапароскопическим контроле являлась визуальная оценка печени.

Особое внимание при выполнении диагностической лапароскопии у пациентов основной группы уделяли наличию изменения цвета печени, соединительнотканных втяжений, единичных или множественных очагов микро- и макронодулярной гиперплазии. Полученные данные о макроскопических изменениях ткани печени сопоставляли с результатами морфологического исследования гепатобиоптатов.

Оценку макроскопических характеристик печени проводили, учитывая наличие и характер выявленных изменений - изменение размера и цвета печени, очаги соединительнотканных втяжений, микро- и макронодулярной гиперплазии.

2.5. Методика проведения пункционной биопсии печени и использованное оборудование

Проведение пункционных биопсий осуществляли межреберным доступом по Менгини с применением полуавтоматических игл Quick-Care series (Cook Medical, США). Все пункционные биопсии печени выполнены под масочным наркозом. После определения места пункции между передней и средней подмышечными линиями в области VIII-IX межреберья производили надрез кожи, через который пункционную иглу проводили через подкожную жировую клетчатку и межреберные мышцы. Далее посредством создания вакуума с последующим введением иглы в паренхиму и аспирацией ткани печени извлекали полученный биоптат. Полученные столбики печеночной ткани погружали в 10% раствор формалина и, при необходимости дополнительных методов исследования – в сухую среду.

2.6. Патоморфологическое исследование гепатобиоптатов

Морфологическое исследование гепатобиоптатов методом световой микроскопии проводили в патологоанатомической лаборатории (заведующий – К.А. Куликов) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Для морфологического исследования образец ткани фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин по общепринятой методике. Для дифференцировки структур ткани использовали окраску с применением гематоксилина и эозина. Выявление коллагеновых структур производили с использованием окраски пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Идентификацию гликопротеиновых структур осуществляли с помощью ШИК-реакции и последующим контролем амилазой. Для определения стадии фиброза печени использовали гистологический индекс склероза (ГИС) по METAVIR. При необходимости, для верификации диагноза применяли количественное определение количества меди и железа в ткани печени, проводили вирусологическое и иммуногистохимическое исследования.

После проведения морфологического исследования гепатобиоптатов пациентов основной группы был выполнен сравнительный анализ информативности полученного материала с данными морфологического исследования гепатопунктатов пациентов группы сравнения. Оцениваемыми параметрами являлись: количество портальных трактов, фрагментированных и неинформативных биоптатов.

2.7. Критерии оценки сравниваемых методик биопсии печени

Критериями оценки являлись следующие показатели:

1. Информативность макроскопических характеристик печени, полученных при проведении диагностической лапароскопии в сравнении с данными ультразвукового исследования и результатами морфологического анализа.

2. Информативность гистологического материала: наличие в полученных гепатобиоптатах необходимого количества портальных трактов, отсутствия фрагментации биопсийного материала.

3. Частота и характер интраоперационных и послеоперационных осложнений, методы их купирования.

2.8. Статистическая обработка полученных данных

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических программ SPSS v. 22.0 (IBM SPSS Statistics, США). Ввиду того, что распределение уровня большинства исследованных показателей не было нормальным, различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения с применением критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Описательные статистические данные представлены абсолютными и долевыми значениями, а также медианой с интерквартильным размахом. Корреляционный анализ осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену (r_s).

2.9. Этическая экспертиза

Исследования, соответствующие цели и задачам диссертационной работы, были одобрены на совместном заседании ученого совета и этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, протокол № 9 от 23.11.2017 г.

ГЛАВА 3.
ЛАБОРАТОРНО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ.

3.1. Гемостатические нарушения у пациентов с хроническими болезнями печени [2]

По результатам проведенного обследования пациентов с хроническими болезнями печени (n = 155), наличие изменений по результатам лабораторных анализов отмечалось у 82 (52,9 %) детей. В 73 (47,1%) случаев результаты лабораторных анализов находились в пределах референсных значений.

При этом наличие изолированного снижения количества тромбоцитов менее 150*10^9/л отмечалось в 9 (10.9%) случаев, снижение уровня гемоглобина менее 120г/л, количества тромбоцитов менее 150*10^9/л - в 10 (12,2%), изолированное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени свыше 36 сек – в 5 (6,1%), снижения количества тромбоцитов менее 150*10^9/л и уровня фибриногена менее 2 г/л также в 5 (6,1%) случаев. Снижение уровня гемоглобина менее 120г/л, количества тромбоцитов менее 150*10^9/л, удлинение протромбинового времени более 15 сек, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени свыше 36 сек отмечалось у 15 (18,3%) пациентов.

---

[2] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах:П. В. Хроленко, Е. Ю. Дьяконова, А. Н. Сурков, А. П. Фисенко, А. Н. Гусев. Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии. 2020; 2: 131-135

Снижение уровня гемоглобина менее 120г/л, количества тромбоцитов менее 150*10^9/л, удлинение протромбинового времени более 15 сек, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени свыше 36 сек, снижение уровня фибриногена менее 2 г/л – в 14 (17,1%) случаях.

Снижение уровня гемоглобина менее 120г/л, количества тромбоцитов менее 150*10^9/л, удлинение протромбинового времени более 15 сек, повышение значения международного нормализованного отношения более 1.18, снижение уровня фибриногена менее 2 г/л – в 17 (20,7%) случаях.

Снижение уровня гемоглобина менее 120г/л, количества тромбоцитов менее 150*10^9/л, удлинение протромбинового времени более 15 сек, удлинение тромбинового времени более 21 сек, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени свыше 36 сек, повышение значения международного нормализованного отношения более 1.18, снижение уровня фибриногена менее 2 г/л отмечалось у 7 (8,6%) детей.

3.2. Новые диагностические возможности оценки состояния ткани печени. Эхографические особенности поверхностных структур печени в норме и при хронических формах ее патологии у детей [3]

С целью исследования эхографических характеристик поверхностных структур печени обследовано 228 детей, из них 155 - пациенты с ХБП и 73 ребенка без патологии печени.

---

[3] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Хроленко П.В., Дворяковский И.В, Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н. Эхографическая характеристика поверхностных структур печени при хронических формах ее патологии у детей. Российский педиатрический журнал. 2019; 22 (6): 338 – 343; Хроленко П.В., Дворяковский И.В, Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Яцык С.П. Ультразвуковая характеристика структуры капсулы печени у здоровых детей разного возраста. Российский педиатрический журнал. 2019; 22 (4): 231 – 234.

Согласно полученным данным (Таблица 3), у детей без патологии печени в 12 (16,4%) случаях выявлено незначительное усиление эхогенности паренхимы печени.

Из них у 1 (1,4%) ребенка отмечалось наличие расслоения капсулы, у 2 (2,8%) детей – наличие незначительной неоднородности поверхности.

У пациентов с ХБП (n = 73) без патологических изменений исследуемых лабораторных анализов, наличие ультразвуковых изменений отмечалось у 16 (22,0%) пациентов. Из них усиление эхогенности паренхимы отмечалось во всех случаях, в 12 (16,4%) из них было выявлено увеличение толщины капсулы печени, в среднем, на 0,01см, сопровождаясь, при этом, в 8 (11,0%) случаях наличием расслоения капсулы.

Таблица 3 - Ультразвуковые характеристики поверхностных структур печени у детей с ХБП с наличием и без изменений исследуемых лабораторных показателей, и без патологии печени

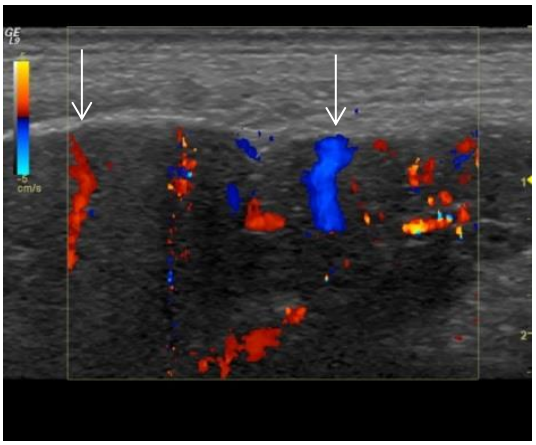
	Толщина капсулы см*	**Расслоение абс. / %**	**Неоднородность абс. / %**	**Асинхронность движения печени и висцеральной брюшины, абс. / %**	**Усиление выраженности подкапсульного кровотока, абс. / %**
Дети без патологии печени (n – 73)	0,1 [0,07; 0,13] 0,04 – 0,06	1 / 1,36	2 / 2,8	0	0
Дети с ХБП без изменений изучаемых лабораторных анализов (n – 82)	0,09 [0,07; 0,12] 0,05 – 0,7	8 / 10,9	5 / 6,1	6 / 8,2	0
Дети с ХБП с наличием изменений лабораторных анализов (n – 73)	0,33 [0,12; 0,9] 0,06 – 1,7	32 / 39,0	24 / 29,3	17 / 20,7	28 / 34,1

Примечание. В первой строке представлена медиана значений, во второй – интерквартильный размах, в третьей – минимальные и максимальные значения

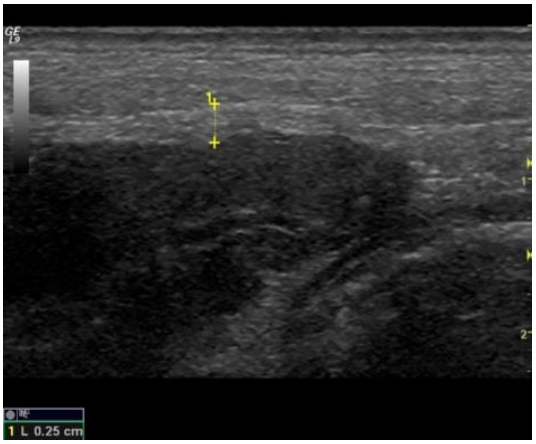
Расслоение капсулы печени в 4 (5,5%) случаях сопровождалось ее неоднородностью и наличием асиннхронности движения капсулы и висцеральной брюшины при совершении пациентом дыхательных движений в 6 (8,2%) случаях. В одном случае расслоение капсулы капсулы печени сопровождалось отсутствием однородности в отсутствие каких – либо дополнительных эхографических изменений поверхностных структур.



А



Б



В

Рисунок 7 - Примеры эхограмм поверхностных структур печени пациентов с ХБП: А – закругление края левой доли печени (указано стрелкой), Б – усиление подкапсульного кровотока (указано стрелками), В - толщина капсулы и брюшины 0,25см, отмечается расслоение капсулы и брюшины, нодулярность поверхности (отмечено курсором)

Среди пациентов с ХБП, сопровождающимися изменениями изучаемых лабораторных анализов, наличие патологических отклонений отмечалось в

75 (91,5%) случаях, во всех из которых отмечалось усиление эхогенности паренхимы, увеличение толщины капсулы в среднем на 2,9мм, при этом присутствие всех исследуемых изменений поверхностных структур (расслоение, неоднородность капсулы, ассинхронность движения капсулы и висцеральной брюшины при дыхательных движениях, усиление подкапсульного кровотока) отмечалось у 17(20,7%) пациентов, наличие расслоения, неоднородности капсулы, усиление подкапсульного кровотока – у 24 (29,3%) детей, расслоение капсулы и усиление кровотока – в 4 (4,8%) случаях, только расслоение – также в 4 (4,8%) случаях (Рисунок 7).

Далее проводился сравнительный анализ результатов ультразвуковых изменений у пациентов с ХБП с наличием патологических изменений в результатах лабораторных анализов (основная группы (I), n = 75), с результатами у детей без патологии печени (контрольная группа (III), n = 73). В зависимости от возраста, дети каждой группы были разделены на 4 подгруппы (Таблица 4): в возрасте 2 - 5 лет 11 мес. - A, 6 - 9 лет 11 мес. - B, 10 - 13 лет 11 мес. - C, 14 - 17 лет 11 мес. - D

Таблица 4 - Характеристика групп обследованных детей с ХБП, сопровождающимися изменениями изучаемых лабораторных анализов и детей без патологии печени

подгруппы	**Количество детей, абс. / %**	
	I, *n* = 75	III, *n* = 73
A	17/ 20,7	16 / 21,5
B	19 / 23,2	20 / 27,2
C	24 / 29,3	19 / 26,0
D	22 / 26,8	18 / 25,3

Как видно из представленных результатов (Таблица 5), по данным критерия Краскела-Уоллиса, были получены достоверные различия в толщине капсулы как у детей основной, так и контрольной групп (p=0,000).

Таблица 5 - Ультразвуковые характеристики поверхностных структур печени у пациентов с ХБП с наличием патологических изменений по результатам лабораторных анализов (Группа I, n = 75) и у детей контрольной группы (Группа III, n = 73)

Возрастные подгруппы	**Ультразвуковые характеристики поверхностных структур печени.**									
	Толщина капсулы, см*		**Расслоение, абс. / %**		**Неоднородность, абс. / %**		**Асинхронность движения печени и висцеральной брюшины абс. / %**		**Усиление выраженности подкапсульного кровотока, абс. / %**	
	I	III	I	III	I	III	I	III	I	III
A	0,11 [0,09; 0,12] 0,06-0,16	0,07 [0,05; 0,01] 0,04-0,10	7 / 8,5	0	4 / 4,87	0	3 / 3,6	0	6 / 7,3	0
B	0,13 [0,09; 0,60] 0,06-1,70	0,09 [0,07; 0,09] 0,04-0,14	5 / 6,1	0	8 / 9,75	1 / 1,4	5 / 6,1	0	5 / 6,1	0
C	0,58 [0,2; 0,92] 0,10-1,40	0,13 [0,08; 0,20] 0,05-0,63	9 / 10,9	0	7 / 8,5	1 / 1,4	5 / 6,1	0	8 / 9,75	0
D	0,84 [0,44; 0,99] 0,12-1,40	0,11 [0,08;0,22] 0,07-0,72	11 / 13,4	1 / 1,36	6 / 7,31	0	3 / 3,6	0	9 /11,0	0
Всего	0,33 [0,12; 0,90] 0,06 – 1,70	0,1 [0,07; 0,13] 0,04 – 0,06	32 / 39,0	1 / 1,36	24 / 29,3	2 / 2,8	17 / 20,7	0	28 / 34,1	0

Примечание. В первой строке представлена медиана значений, во второй – интерквартильный размах, в третьей – минимальные и максимальные значения

Далее, при попарных сравнениях, согласно критерию Манна-Уиттни, нами выявлено, что толщина капсулы у детей IA, IB подгрупп была достоверно меньше, чем у детей IC, IIIC и ID, IIID подгрупп (p=0,000, p=0,000, соответственно). Аналогичная картина отмечена и у детей IB, IIIB подгрупп: толщина капсулы также была достоверно меньше, чем в группах IC, IIIC и ID, IIID (p=0,000, p=0,000 соответственно).

Кроме того, были выявлены достоверные различия данного показателя у детей IB, IIIB и IC, IIIC подгрупп (p=0,000, p=0,007 соответственно). При

этом, у детей IA и IB (p=0,153), IIIA и IIIB (p=0,558), а также IC и ID (p=0,205), IIIC и IIID (p=0,858) статистически значимых различий в толщине капсулы получено не было. Отмечена прямая зависимость толщины капсулы от возраста пациентов основной группы (r_s=0,65, p=0,000) и детей контрольной группы (r_s=0,577, p=0,000).

При попарных сравнениях, согласно критерию Манна–Уиттни, было обнаружено, что толщина капсулы печени у пациентов с ХБП достоверно больше, чем у детей без патологии печени (p=0,000).

При сравнении степени утолщения капсулы печени у здоровых детей и пациентов с ХБП выявлено, что в возрастных подгруппах IA и IIA, IB и IIB толщина капсулы печени у детей с ХБП была больше в 1,6 раз, IC и IIC – в 5,3 раза, в подгруппах ID и IID – в 7 раз. Таким образом, степень утолщения поверхностных структур у пациентов с ХБП значительно увеличивается с возрастом по сравнению со здоровыми детьми.

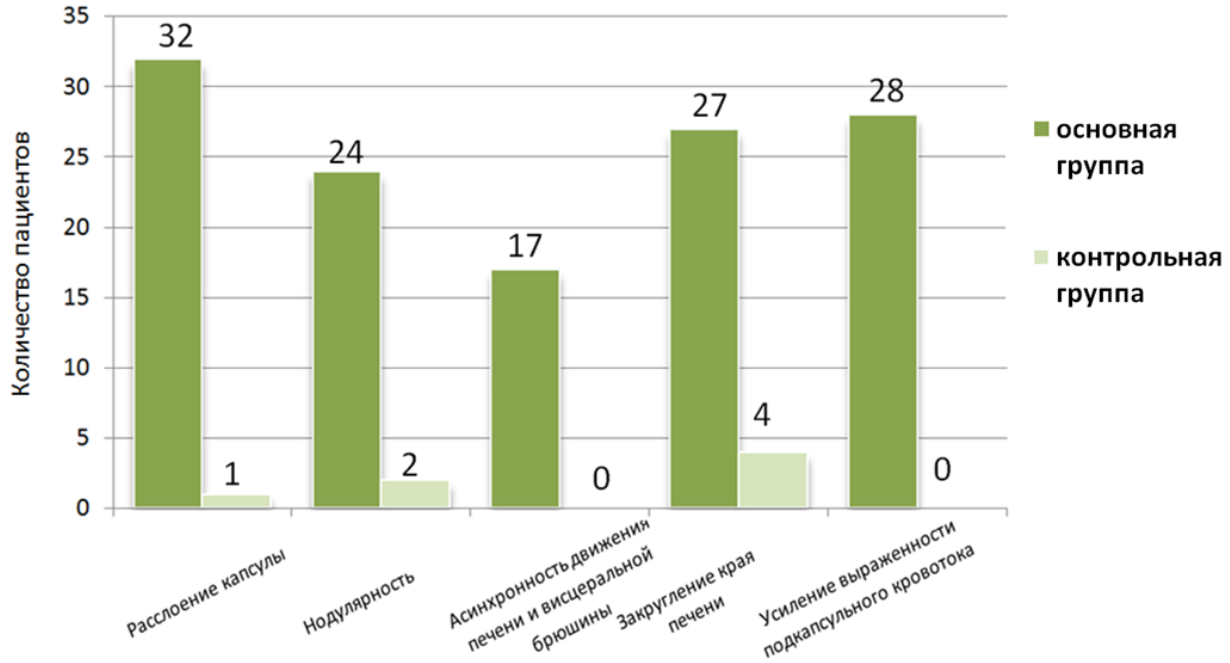


Рисунок 8 – Распределение пациентов с ХБП с наличием патологических изменений по результатам лабораторных анализов (Группа I), и детей без патологии печени (Группа II) в зависимости от наличия ультразвуковых изменений ткани печени

Были получены статистически значимые различия при сравнении частоты встречаемости расслоения (p=0,000) и неоднородности (p=0,012) поверхностных структур, асинхронности движения печени и висцеральной брюшины (p=0,000) (Рисунок 8).

Таким образом, у детей с ХБП наличие патологических изменений лабораторных показателей отмечалось в 52,9% случаев. Присутствие эхографических изменений ткани печени у детей с ХБП было выявлено в 91(58,7%) случаев, из которых у 75 (91,5%) пациентов отмечались эхографические изменения поверхностных структур печени.

3.3. Характеристика полученных гепатобиоптатов [4]

Далее пациентам, имевшим нарушения системы гемостаза и изменения поверхностных структур печени по результатам ультразвукового исследования (основная группа, n = 75), выполнялась краевая резекция гепатобиоптата под лапароскопическим контролем. Детям, у которых лабораторные показатели соответствовали референсным значениям и не отмечалось изучаемых эхографических изменений, проводили пункционную биопсию под ультразвуковым контролем (группа сравнения, n – 80).

Количество портальных трактов при проведении краевой резекции гепатобиоптатов колебалось от 21,0 до 165,0, насчитывало в среднем 93,1 [63,1; 101,3].

Информативность биоптатов в основной группе достигла 100%. Фрагментации биопсийного материала не отмечалось.

---

[4] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Хроленко П.В., Яцык С.П., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Туманова Е.Л., Гусев А.А., Куликов К.А. Эффективность и безопасность эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени. Педиатрия. Consilium medicum. 2020; 1: 77-81

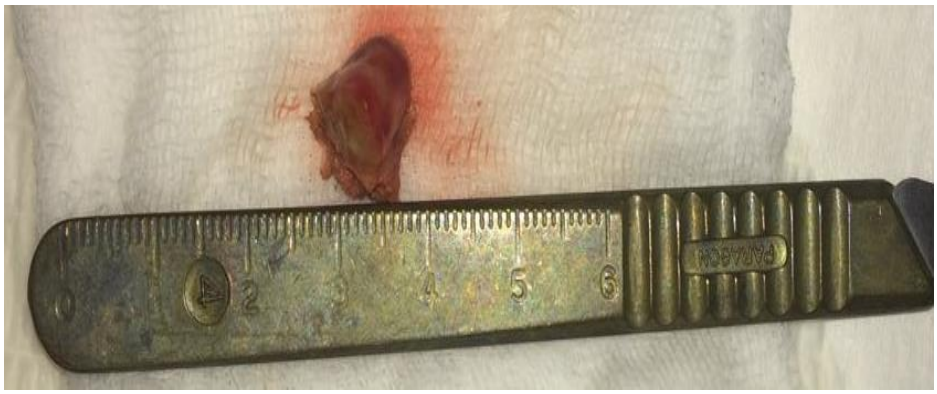


Рисунок 9 - Гепатобиоптат, полученный при краевой резекции ткани печени

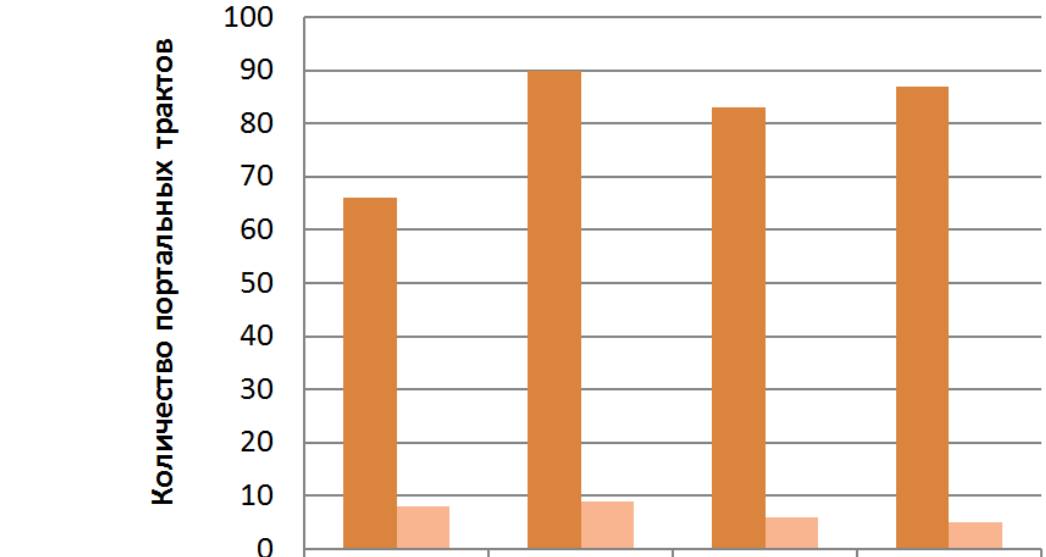
При проведении краевой резекции гепатобиоптата размер полученного фрагмента левой доли печени составлял от 0,9 х 0,7см до 1,3 х 1,4 см, средняя величина 1,1 х 1,0 [1,0 х 0,9; 1,2 х 1,2] см (Рисунок 9).

Согласно шкале METAVIR, у пациентов основной группы стадия фиброза F1 выявлена в 7 (9,3%), F2 – в 20 (26,7%), F3 - в 22 (29,3%), F4 – в 26 (34,6%) случаях.

Длина полученного биоптата при проведении пункции составляла от 0,7 до 19 мм, средняя величина - 9 [1,2; 1,4] мм. Количество портальных трактов при проведении пункции колебалось от 2 до 20, и в среднем насчитывало 5,0 [4,0; 7,75].

Согласно критерию Манна–Уитни, выявлены статистически достоверные различия количества портальных трактов в основной и группе сравнения (p = 0,000) (Рисунок 10).

В группе сравнения информативность биоптатов составила 86%, поскольку 14% биоптатов оказались непригодными к проведению гистоморфологического исследования ввиду низкого качества биопсийного материала. Кроме того, 20% биоптатов оказались фрагментированными (Рисунок 11, 12), что значительно затрудняло оценку выраженности патологических изменений по шкале METAVIR.



	F1	F2	F3	F4
основная группа	66	90	83	87
группа сравнения	8	9	6	5

Рисунок 10 – Количество портальных трактов, содержащихся в гепатобиоптатах, полученных методом краевой резекции (основная группа) и пункции (группа сравнения)

У пациентов группы сравнения степень фиброза не была установлена в виду неинформативности полученного материала в 11 (13,7%) случаях, стадия фиброза F1 была выявлена - в 18 (22,5%), F2 – 31 (38,7%), F3 – 14 (17,5%), F4 – 6 (7,6%) случаях.

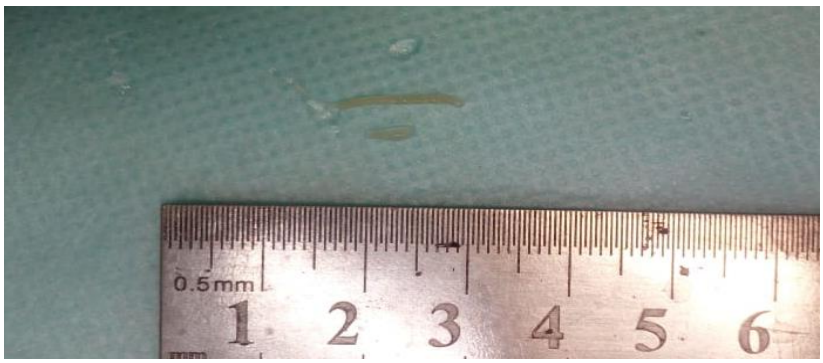


Рисунок 11 – Фрагментированный гепатобиоптат, полученный при чрескожной пункционной биопсии

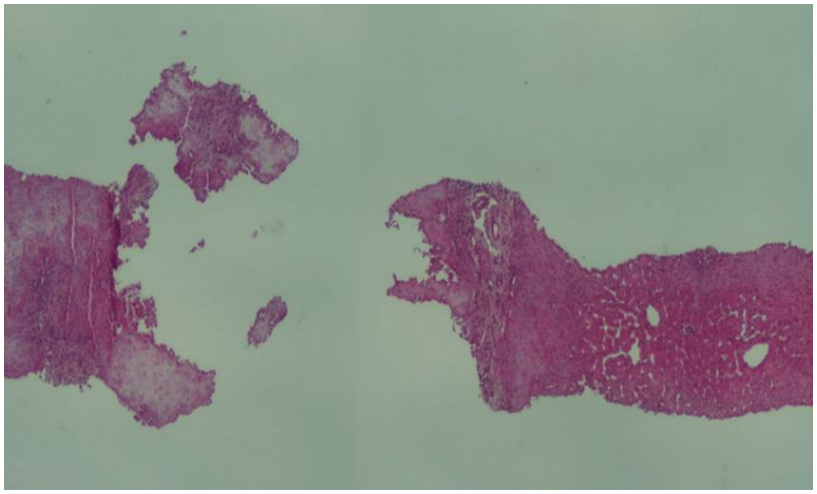


Рисунок 12 – Гистопатологическая картина - фрагментированный гепатобиоптат, полученный при чрескожной пункционной биопсии, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 40

Далее был проведен анализ выраженности фиброза печени у 75 детей с ХБП, у которых были выявлены эхографические изменения поверхностных структур печени (Таблица 6).

Как и ожидалось, ультразвуковые изменения поверхностных структур преимущественно были выявлены у пациентов с циррозом (стадия F4) , а именно, у 44 (58,7%) детей, стадия фиброза F3 - у 16 (21,4%), F2 – у 9 (12,0%), F1 – у 6 (8,0%).

Наиболее часто отмечались расслоение и неоднородность (наличие нодулярности) капсулы печени – в 32 (42,7%) и 24 (32,0%) случаев соответственное. Реже имела место асинхронность движения капсулы и висцеральной брюшины – у 17 (22,7%) соответственно.

Таблица 6 - Частота встречаемости ультразвуковых изменений поверхностных структур печени у детей с ХБП (n = 29) в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR при проведении биопсии

Стадия фиброза по шкале METAVIR	**Количество пациентов абс. / %**	**Ультразвуковые характеристики поверхностных структур печени у детей с ХБП, сопровождающимися патологическими изменениями изучаемых лабораторных анализов, *n* = 75**			
		Расслоение поверхностных структур, абс. / %	**Неоднородность капсулы, абс. / %/**	**Асинхронность движения капсулы печени и висцеральной брюшины, абс. / %**	**Усиление выраженности подкапсульного кровотока, абс. / %**
F1	6 / 8,0	1 / 1,4	1 / 1,4	0	2 / 2,8
F2	9 / 12,0	2 / 2,8	2 / 2,8	1 / 1,4	3 / 4,0
F3	16 / 21,4	5 / 6,7	2 / 2,8	2 / 2,8	5 / 6,7
F4	44 / 58,7	24 / 32,0	19 / 25,4	14 / 18,7	18 / 24,0
Всего	75 / 100	32 / 42,7	24 / 32,0	17 / 22,7	28 / 37,4

Таким образом, величина гепатобиоптатов, полученных при проведении краевой резекции печени под лапароскопическим контролем и качество биопсийного материала выше, чем при проведении пункционной биопсии.

Ультразвуковые изменения поверхностных структур печени наиболее часто встречаются у пациентов с циррозом (F4 по METAVIR) в виде расслоения и неоднородности строения капсулы печени (наличия микро- и макронодулярных цирротических очагов).

3.4. Оценка гистологических изменений ткани печени у детей с ХБП [5]

Распределение нозологических форм ХБП до проведения биопсии у обследуемых детей (n – 155) было представлено следующим образом (Рисунок 13): аутоиммунный гепатит (АИГ) – 55 (35,4%), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – 28 (18,0%), болезнь Вильсона–Коновалова – 15 (9,6%), криптогенный гепатит – 53 (34,2%) пациентов, гликогеновая болезнь – 4 (2,6%) случаев.

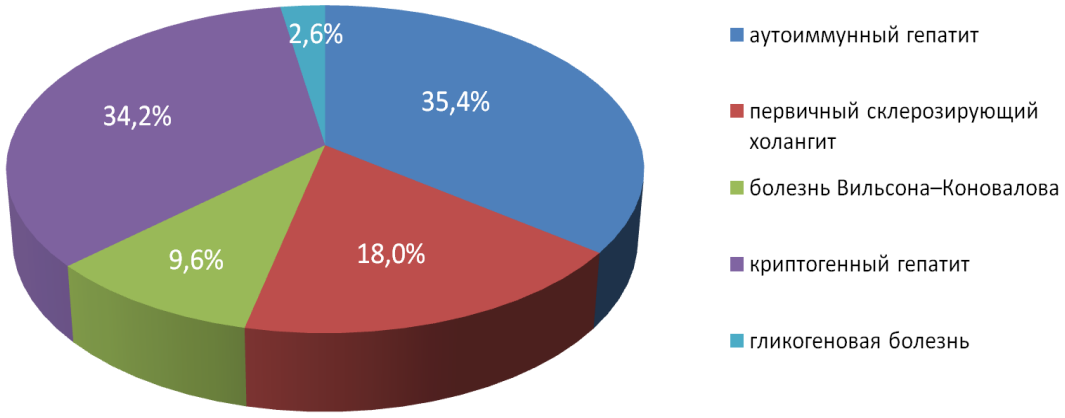


Рисунок 13 - Распределение нозологических форм ХБП до проведения биопсии у обследуемых детей

[5] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: П. В. Хроленко, Е. Ю. Дьяконова, А. Н. Сурков, А. П. Фисенко, А. Н. Гусев. Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии. 2020; 2: 131-135

Длительность заболевания при АИГ составляла от 2 лет 2 мес. до 3 лет 8 мес., с медианой 2 года 5 мес., ПСХ – от 3 лет 6 мес. до 6 лет 1 мес., с медианой 4 года 1 мес., Overlap–синдроме (АИГ + ПСХ) - от 1 года 7 мес. до 3 лет 4 мес., с медианой 2 года 2 мес., болезни Вильсона–Коновалова - от 2 лет 8 мес. до 5 лет 3 мес., с медианой 3 года 5 мес., гликогеновой болезни - от 1 года 8 мес. до 4 лет 2 мес., с медианой 2 года 1 мес., герпес – вирусном гепатите – от 2 лет 6 мес. 6 лет 1 мес., с медианой 3 года 11 мес., неалкогольном стеатогепатите – от 3 лет 2 мес. до 7 лет 6мес., с медианой 5 лет 0 мес.

После проведения морфологического исследования в основной группе (n=75) (Рисунок 14) распределение нозологических форм ХБП было следующим: аутоиммунный гепатит – 36 (48,0%), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – 17 (22,7%), Overlap–синдром (АИГ + ПСХ) – 10 (13,4%), гликогеновая болезнь - 4 (5,4%), болезнь Вильсона–Коновалова – 8 (10,7%) случаев.



Рисунок 14 - Распределение нозологических форм ХБП после проведения морфологического исследования: I – основная группа, II – группа сравнения.

В группе сравнения (n=80) (Рисунок 14) распределение по нозологическим формам по результатам морфологического исследования представлено следующим образом: аутоиммунный гепатит - 19 (23,7%), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – 11 (13,7%), герпес – вирусный гепатит – 25 (31,3%), неалкогольный стеатогепатит – 18 (22,5%), болезнь Вильсона–Коновалова – 7 (8,7%) случаев.

Гистопатологические изменения у детей с ХБП наблюдались, в первую очередь, при прогрессировании хронических аутоиммунных заболеваний, включающих в себя спектр иммуноопосредованных нарушений с поражением гепатоцитов и/или клеток желчных протоков, таких как АИГ и ПСХ.

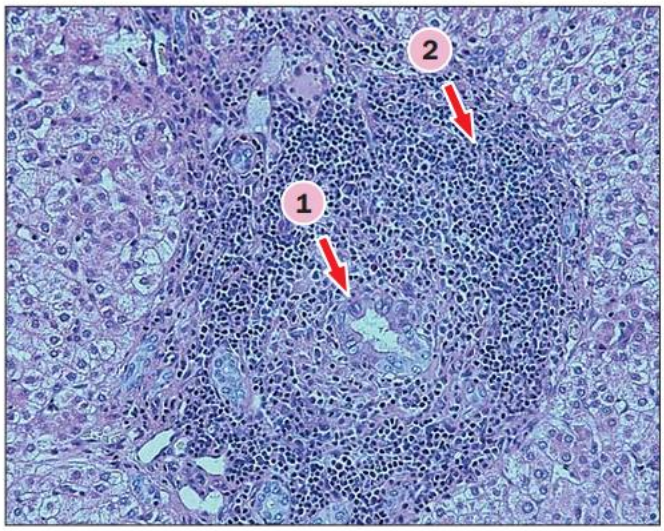


Рисунок 15 - Гистопатологическая картина печени при I–II стадии первичного склерозирующего холангита. В портальном тракте определяются желчные протоки неправильной формы с плохо различимой базальной мембраной и вакуолизированным эпителием (1). Протоки окружены инфильтратами из плазматических клеток и лимфоцитов округлой, фолликулоподобной формы (2). Окраска гематоксилином и эозином, ×200

При морфологическом исследовании были выявлены типичные при этих формах патологии [84, 16] признаки (Рисунок 15) - воспалительная

лимфо- и плазмоцитарная инфильтрация портальных трактов, нарушение архитектоники ткани печени — расширение портальных трактов, фиброзирование капсулы, наличие соединительнотканных септ и формирование «ложных долек», а также деформация желчных протоков [84, 16].

Неалкогольный стеатогепатит, все более часто встречающийся в педиатрической практике, отмечался у 18 (22,5%) пациентов как одно из системных проявлений у детей с избыточной массой тела. При этом, согласно правилам морфологической оценки, диагноз неалкогольного жирового повреждения печени ставился при наличии жировой дистрофии ≥5% гепатоцитов в исследуемом биоптате [46]. Совокупность признаков стеатоза, воспалительной активности и фибротических изменений ткани печени подтверждала диагноз НАСГ, требующего незамедлительного назначения соответствующей терапии. [46]

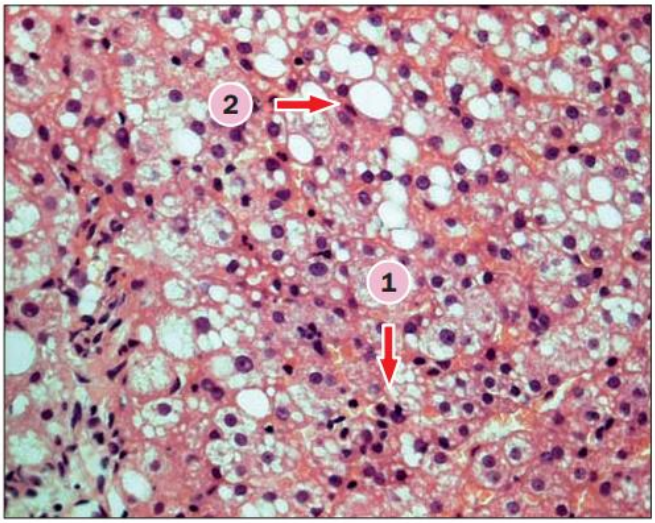


Рисунок 16 - Гистопатологическая картина печени при болезни Вильсона. Клетки воспалительного инфильтрата в периферических отделах дольки (1), мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (2). Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Среди болезней накопления болезнь Вильсона – Коновалова отмечалась у 15 (9,6%) пациентов с ХБП, составив 8 (10,7%) случаев в основной группе и 7 (8,7%) в группе сравнения. Роль морфологического анализа гепатобиоптатов при этом заключалась в количественном определении гепатоцеллюлярного количества меди в ткани печени (Рисунок 16), составляя ≥250 мг/г сухого веса ткани печени — диагностический порог для верификации болезни Вильсона–Коновалова [84].

Гликогеновая болезнь отмечалась в 4 (5,4%), у пациентов основной группы. Основными гистопатологическими изменениями у этих детей были: увеличенные в размерах гепатоциты с оптически пустой цитоплазмой, четко контурированной мембраной и смещенным на периферию ядром (часто вакуализированным). У всех больных очагово отмечалась мелко – и крупновезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов (Рисунок 17).

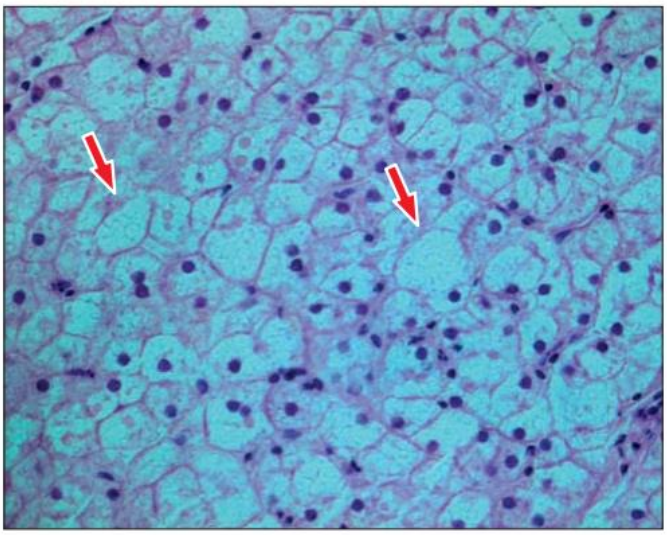


Рисунок 17 - Гистопатологическая картина печени при гликогеновой болезни I типа. Гепатоциты вида «растительных клеток» (стрелки): четко контурированная мембрана, оптически пустая цитоплазма, оттесненные на периферию ядра. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Необходимо отметить значительную вариабельность стадий фиброза по результатам морфологического исследования гепатобиоптатов у детей основной группы и группы сравнения (Рисунок 18).

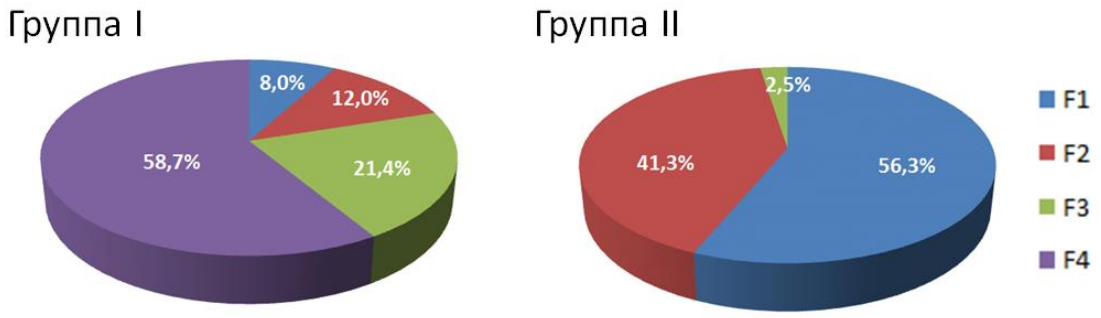


Рисунок 18 - Распределение пациентов основной группы (Группа I) и группы сравнения (Группа II) в зависимости от морфологической стадии фиброза печени по шкале METAVIR при проведении биопсии

Таким образом, подавляющее большинство (58,7%) пациентов в основной группе имели стадию фиброза F4, несколько меньше (21,4%) – стадию F3 и наименьшее число – стадии F2 и F1 (12,0% и 8.0%, соответственно).

Напротив, наибольшее число детей в группе сравнения имели стадии фиброза F1 и F2 (56,3% и 41,3%, соответственно), наименьшее – стадию F3 (2,5%). Стадия F4 не была выявлена ни у одного ребенка.

Сравнительный анализ распределения пациентов основной группы и группы сравнения по нозологическим формам ХБП позволил выявить существенные различия в стадиях выраженности фибротических изменений в зависимости от этиологии заболевания (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение пациентов основной группы (Группа I) и группы сравнения (Группа II) в зависимости от этиологии и морфологической стадии фиброза печени по шкале METAVIR при проведении биопсии

Нозологическая форма	**Стадии фиброза печени по METAVIR (абс./%)**			
	F1	**F2**	**F3**	**F4**
Группа I (n = 75)				
Аутоиммунный гепатит	2 / 2,7	4 / 5,4	8 / 10,7	22 / 29,4
Первичный склерозирующий холангит	3 / 4,0	1 / 1,4	3 / 4,0	10 / 13,4
Overlap - синдром	0	3 / 4,0	2 / 2,7	5 / 6,7
Гликогеновая болезнь	0	0	1 / 1,4	3 / 4,0
Болезнь Вильсона - Коновалова	1 / 1,4	1 / 1,4	2 / 2,7	4 / 5,4
Группа II (n = 80)				
Аутоиммунный гепатит	2 / 2,5	16 / 20,0	1 / 1,3	0
Первичный склерозирующий холангит	9 / 11,2	2 / 2,5	0	0
Герпес - вирусный гепатит	21 / 26,2	4 / 5,0	0	0
Неалкогольный стеатогепатит	11 / 13,8	7 / 8,8	0	0
Болезнь Вильсона - Коновалова	2 / 2,5	4 / 5,0	1 / 1,3	0

Таким образом, в основной группе у детей с АИГ, ПСХ и Overlap – синдромом (АИГ + ПСХ) превалировала стадия фиброза F4, что было обусловлено более агрессивным течением этой патологии по сравнению с другими формами ХБП. У пациентов группы сравнения лишь в одном случае у ребенка с АИГ была установлена стадия фиброза F3, все остальные пациенты с АИГ и ПСХ имели стадии F1 и F2, что объяснялось ранней

верификацией диагноза и своевременным назначением патогенетической терапии.

У пациентов основной группы с гликогеновой болезнью в трех из четырех случаев был выявлен IV тип заболевания, который всегда приводит к цирротической трансформации печени к 3 – 5 годам, что сопровождается быстрой декомпенсацией функции органа. В одном случае отмечался гликогеноз III тип гликогеновой болезни с быстрым прогрессированием до стадии фиброза F3.

При болезни Вильсона – Коновалова у детей основной группы также преимущественно отмечалась стадия фиброза F4, что связано с длительным наблюдением по месту жительства с неверифицированным диагнозом без получения патогенетической терапии. 4 из 7 пациентов группы сравнения с болезнью Вильсона – Коновалова преимущественно имели степень фиброза F2, что объясняется верным установлением диагноза в достаточно ранние сроки и эффективностью назначенной терапии.

При герпес – вирусном гепатите и НАСГ, выявленных у пациентов группы сравнения, стадия фиброза варьировала исключительно в пределах F1 – F2, что в случае герпес – вирусного гепатита обусловлено, преимущественно, воспалительной активностью и отсутствием выраженных фибротических изменений ткани печени, а у пациентов с НАСГ также обусловлено наличием воспалительной активности наряду с жировой дистрофией гепатоцитов, в отсутствие выраженных фибротических изменений в исследуемых гепатобиоптатах, что связано с менее агрессивным течением данных патологий по сравнению с другими формами ХБП.

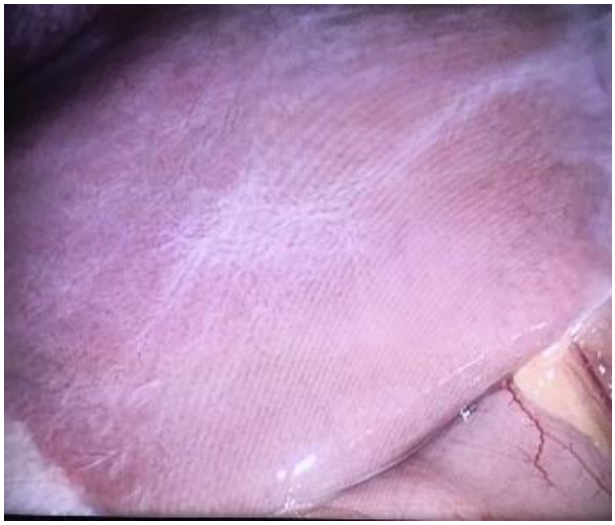
3.5. Сравнительный анализ макроскопических изменений ткани печени и результатов морфологическоих исследований гепатобиоптатов[6]

Результаты оценки макроскопических характеристик ткани печени при проведении диагностической лапароскопии представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Частота встречаемости макроскопических изменений печени у пациентов основной группы (*n* = 75) в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR при проведении биопсии

Стадия фиброза по шкале METAVIR	**Макроскопические характеристики поверхностных структур печени у детей с ХБП (*n* = 75)**					
	отсутствие изменений абс. / %	**очаги соединительнотканных втяжений абс. / %/**	**изменение размера цвета печени, очаги соединительнотканных втяжений, единичная микронодулярная гиперплазия, абс. / %**	**изменение размера, цвета печени, очаги соединительнотканных втяжений множественные очаги микронодулярной гиперплазии, абс. / %**	**изменение размера, цвета печени, очаги соединительнотканных втяжений, множественные очаги микро- и макронодулярной гиперплазии, абс. / %**	**Всего, абс. / %**
F1	1 / 1,4	2 / 2,7	1 / 1,4	1/1,4	1 / 1,4	6 / 8
F2	3 / 4,0	10 / 13,3	4 / 5,4	2 / 2,7	1 /1,4	20 / 26,6
F3	3 / 4,0	7 / 9,4	7 / 9,4	5 / 6,7	1/ 1,4	23 / 30,7
F4	0	3 / 4,0	6 / 8,0	7 / 9,4	10 / 13,3	26 / 34,7
Всего	7 / 9,4	22 / 29,3	18 / 24,0	15 / 20,0	13 / 17,3	75 / 100

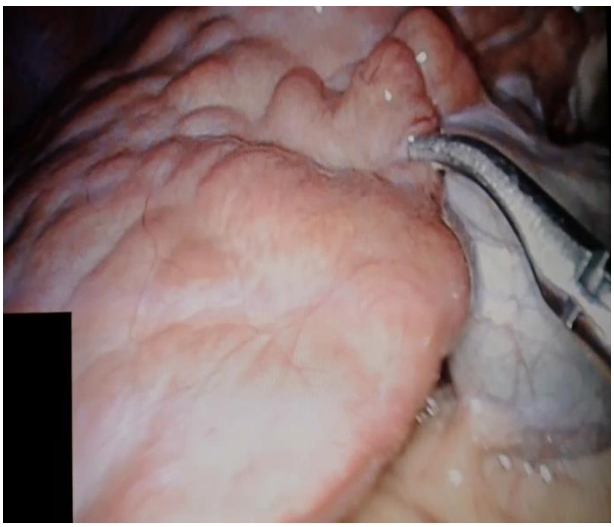
[6] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Хроленко П.В., Яцык С.П., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Туманова Е.Л., Гусев А.А., Куликов К.А. Эффективность и безопасность эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени. Педиатрия. Consilium medicum. 2020; 1: 77-81



А



Б



В



Г

Рисунок 19 – Макроскопические изменения ткани печени у пациентов с ХБП: А – очаги соединительно–тканных втяжений; Б - очаги соединительно–тканных втяжений, единичная микронодулярная гиперплазия; В, Г – изменение размера, цвета печени, множественные очаги соединительно–тканных втяжений, микро- и макронодулярной гиперплазии

Отсутствие макроскопических изменений отмечалось у 7 (9,4%) пациентов, наличие единичных очагов соединительнотканных втяжений на поверхности печени - у 22 (29,3%) детей, изменение цвета печени, очагов соединительнотканных втяжений и единичной микронодулярной гиперплазии в 18 (24%) случаях, наличия изменения размера, цвета печени,

множественных очагов микронодулярной гиперплазии – в 15 (20%), всех вышеперечисленных изменений, а также макронодулярной гиперплазии - в 13 (17,3%) случаях (Рисунок 18 А - Г).

Выявлено наличие прямой корреляционной связи между макроскопическими характеристиками и результатами морфологического исследования (r_s=0,482, p=0,000) в виде увеличение выраженности и количества макроскопических изменений ткани печени соответственно степени фибротической трансформации по данным гистологической оценки по шкале METAVIR (Рисунок 20).

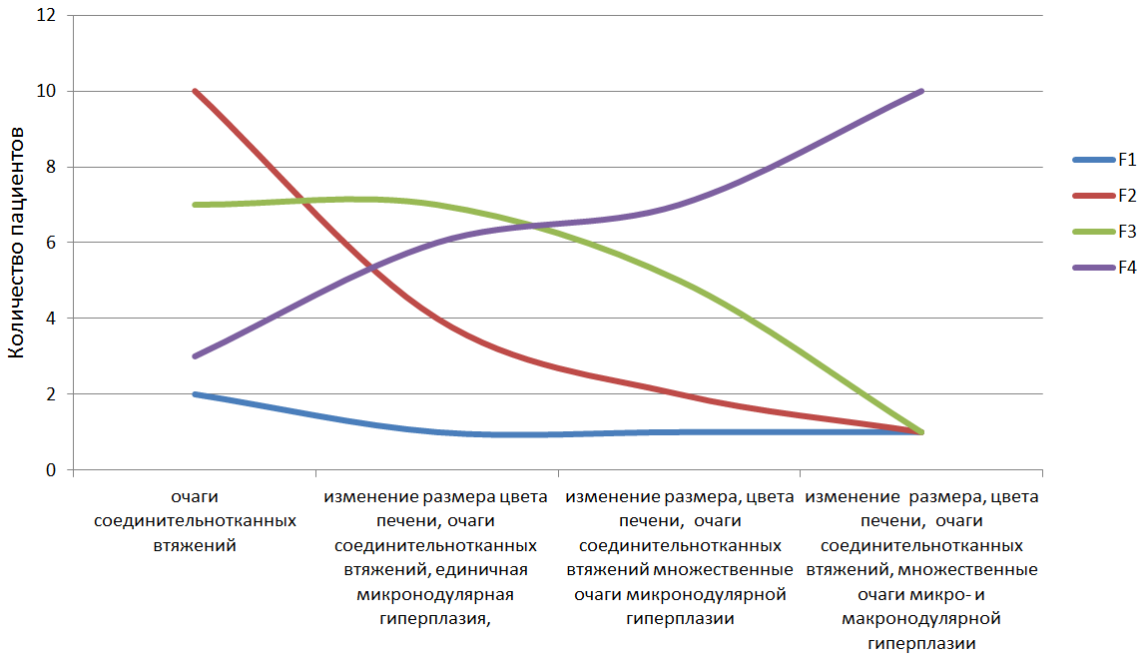


Рисунок 20 - Частота встречаемости макроскопических изменений печени в зависимости от стадии фиброза у пациентов основной группы

Результаты макроскопической оценки ткани печени в сопоставлении с данными морфологического исследования гепатобиоптатов позволяют заключить, что наиболее выраженные макроскопические патологические признаки проявляются соответственно стадии патологических изменений F4 по METAVIR при проведении морфологического исследования.

3.6. Характеристика осложнений при проведении пункционных биопсий и краевых резекций ткани печени под лапароскопическим контролем

Проведение краевой резекции гепатобиоптата занимало от 14 до 25 минут, в среднем 21,7 [17,2; 22,4] минут. Биопсии проводились под эндотрахеальным наркозом.

Большинство пациентов 62 (82,7%) были переведены для дальнейшего лечения в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой в день проведения биопсии. 13 (17,3%) пациентов, имевших выраженные нарушения системы гемостаза, в течение суток наблюдались в хирургическом отделении.

Проведение пункционной биопсии занимало от 17 до 22 минут, в среднем – 19,4 [16,8; 20,2] минуты.

Осложнений при проведении краевых резекций ткани печени не отмечалось. Однако при присутствии участков ткани печени, потенциально опасных в плане возникновения кровотечения (наличие кровоточащих сосудов), проводили ультразвуковую коагуляцию данных участков. В пяти случаях при проведении эксплоративной лапароскопии выявлено наличие подпаянных к висцеральной поверхности печени петель кишечника, что могло послужить причиной перфорации кишечной стенки при проведении биопсии методом пункции (Рисунок 20).

В одном случае выявлены крупные подкапсульные гематомы у пациента с аневризматическим расширением левой ветви воротной вены, что создавало высокий риск развития выраженного кровотечения при попадании пункционной иглы в область кровоизлияния.

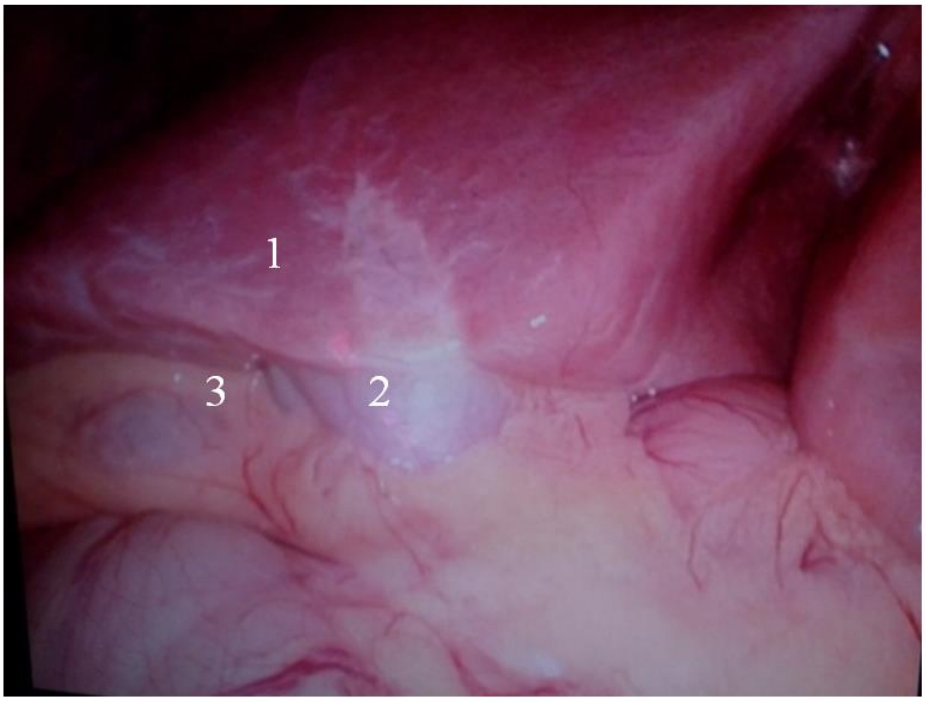


Рисунок 22 - К поверхности печени и желчного пузыря подпаян участок сальника и петля тонкого кишечника: 1 – поверхность печени; 2 - желчный пузырь; 3 - участок кишечника и сальника, спаянный с висцеральной поверхностью печени

При проведении пункционных биопсий в 28 (35%) случаях при первом прохождении биопсийной иглы не было получено фрагментов ткани печени. Ввиду чего для получения биопсийного материала в 20 случаях (25,0%) потребовалось проведение повторной пункции ткани печени, в 8 (10,0%) случаях пункция проводилась три раза. При этом в 2-х случаях у пациентов, имевших нарушения со стороны системы гемостаза, отмечалось развитие обильного кровотечения из места пункции, в одном случае купировавшееся посредством консервативной терапии, в другом - потребовавшее проведения лапаротомии с последующей остановкой кровотечения. Еще в одном случае проведение пункции осложнилось развитием пневмоторакса вследствие повреждения легкого.

66 (82,5%) пациентов были переведены для дальнейшего лечения в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой в день проведения биопсии, в течение суток наблюдались в хирургическом отделении 14 (17,5%) пациентов с выраженными нарушениями системы гемостаза. 1 пациент, у которого кровотечение после проведения биопсии удалось купировать консервативными методами, наблюдался в хирургическом отделении в течение 3 суток, 2 ребенка, которым с целью ликвидации осложнений потребовалось поведение оперативного вмешательства, были переведены в гастроэнтерологическое отделение для дальнейшего лечения на 8 сутки послеоперационного периода.

Таким образом, сравнительный анализ количества и характера осложнений, полученных при проведении биопсии печени методом пункции и краевой резекции под лапароскопическим контролем, позволяют сделать вывод об относительном превосходстве краевой резекции в случаях повышенного риска гемостатических осложнений и выраженных фибротических изменений у детей с ХБП.

3.7. Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии в соответствии с результатами лабораторных и инструментальных методов обследования [7]

На основании результатов работы разработан алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии в соответствии с данными лабораторных и инструментальных методов исследования (Рисунок 28).

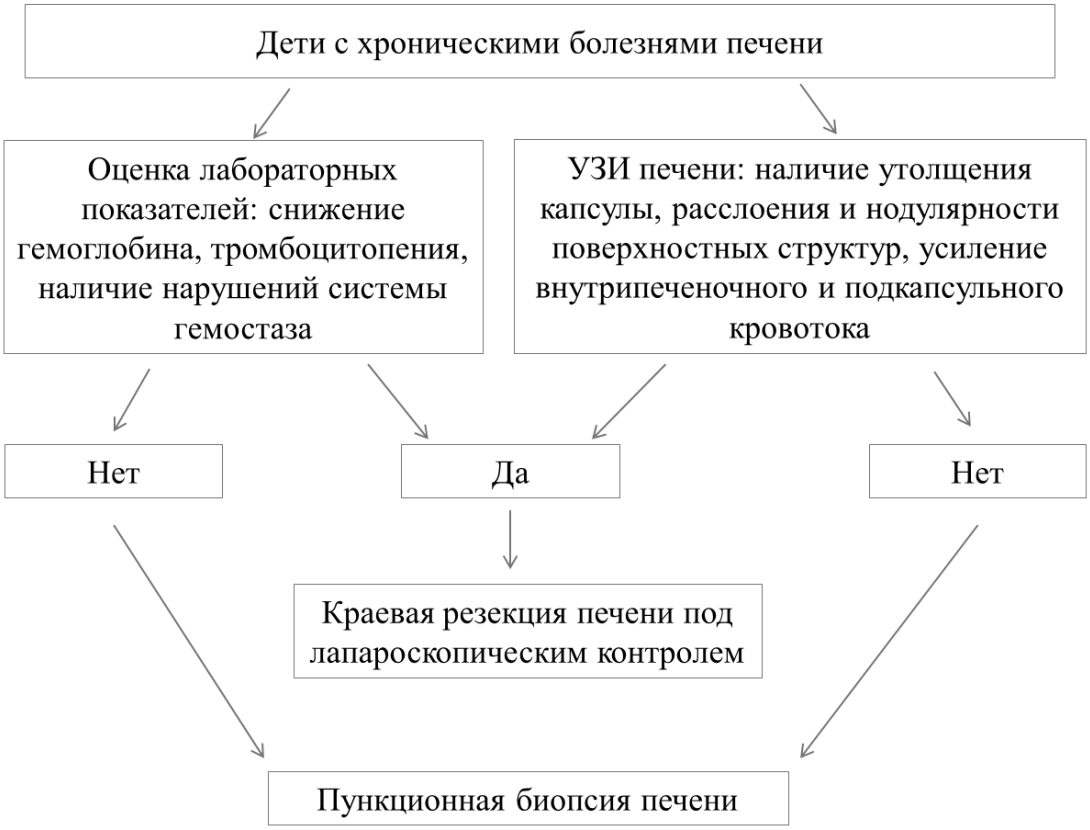


Рисунок 21 – Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии

---

[7] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: П. В. Хроленко, Е. Ю. Дьяконова, А. Н. Сурков, А. П. Фисенко, А. Н. Гусев. Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии. 2020; 2: 131-135

Нами были проанализированы данные лабораторно-инструментального обследования пациентов с ХБП, на основании чего выявлены показания к проведению биопсии печени методом краевой резекции под лапароскопическим контролем.

Внедрение данного алгоритма позволит значительно повысить информативность и безопасность инвазивных методов диагностики хронических болезней печени у детей.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ [8]

5.1. Клинический случай №1

Случай аневризмы воротной вены у ребенка с циррозом печени.

Мальчик С., 13 лет 6 мес. госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на наличие абдоминального болевого синдрома, преимущественно в мезогастральной, правой и левой подреберной областях.

По результатам лабораторных анализов активности цитолитических ферментов не зарегистрировано, маркеры холестаза отрицательные, пигментный обмен не нарушен, белково–синтетическая функция печени сохранена. Отмечались патологические изменения показателей системы гемостаза: протромбиновое время 18,3 сек (норма - 14-16 сек), тромбиновое время 22,4 сек (норма - 14–21 сек), активированное частичное тромбопластиновое время 3,22 сек (норма - 28-37,9 сек), фибриноген 1,21 г/л (норма - 2,12-4,33 г/л). Маркеры вирусных гепатитов В и С были отрицательными.

По результатам УЗИ отмечалась выраженная диффузная неоднородность, повышенная эхогенность паренхимы печени, гиперэхогенные тяжи по ходу ветвей воротной вены, усиление периферического (подкапсульного) кровотока при цветовом доплеровском картировании, обращало на себя внимание наличие утолщенной капсулы печени, ее неоднородность (Рисунок 21).

---

[8] При написании настоящего раздела использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные ранее в работах: Хроленко П.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Дворяковский И.В., Куликов К.А. Биопсия печени у пациентов с хроническими формами ее патологии. клинические наблюдения. Детская хирургия. 2020; 24(1): 40-44

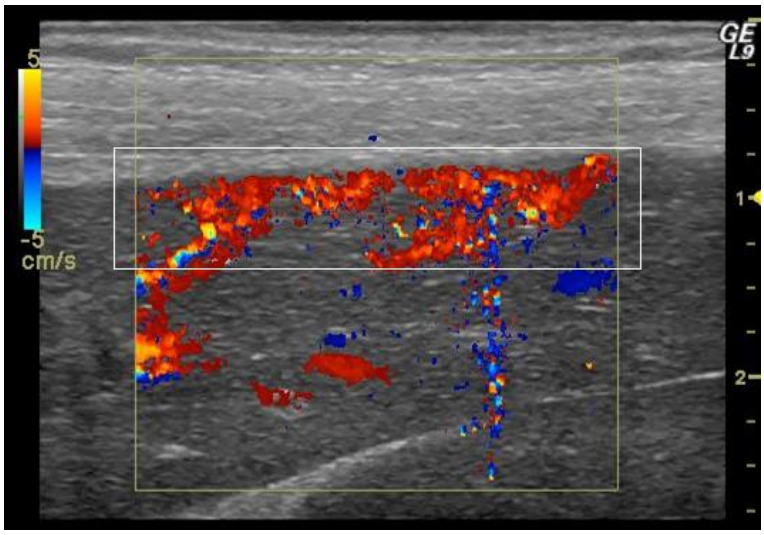


Рисунок 23 - Эхограмма поверхностных структур печени пациента С., 13 лет 6 мес. Выраженное усиление периферического (подкапсульного) кровотока, утолщение капсулы печени

На серии КТ органов брюшной полости – печень умеренно увеличена в размерах (поперечные размеры 110 мм х 209 мм, вертикальный – 141 мм), контуры печени по нижним отделам крупнобугристые, с наличием диспропорциональности сегментов левой доли, паренхима при контрастировании негомогенная. Диаметр правой ветви портальной вены - 10,5 мм, левой - 11,5 мм. В дистальных отделах левой ветви портальной вены (в проекции ее деления на сегментарные ветви) отмечается ее варикозное расширение до 23 мм в диаметре. Печеночные вены диаметром 7-14 мм, нижняя полая вена – 20-25 мм (Рисунок 22).

По результатам МРТ печени паренхима диффузно неоднородна, с явлениями периваскулярного перипортального фиброза, а также периферическими очаговыми изменениями. На фоне расширенной портальной системы отмечается локальное расширение левой ветви портальной вены в проекции круглой связки до 23 мм (с явлениями турбулентного тока).

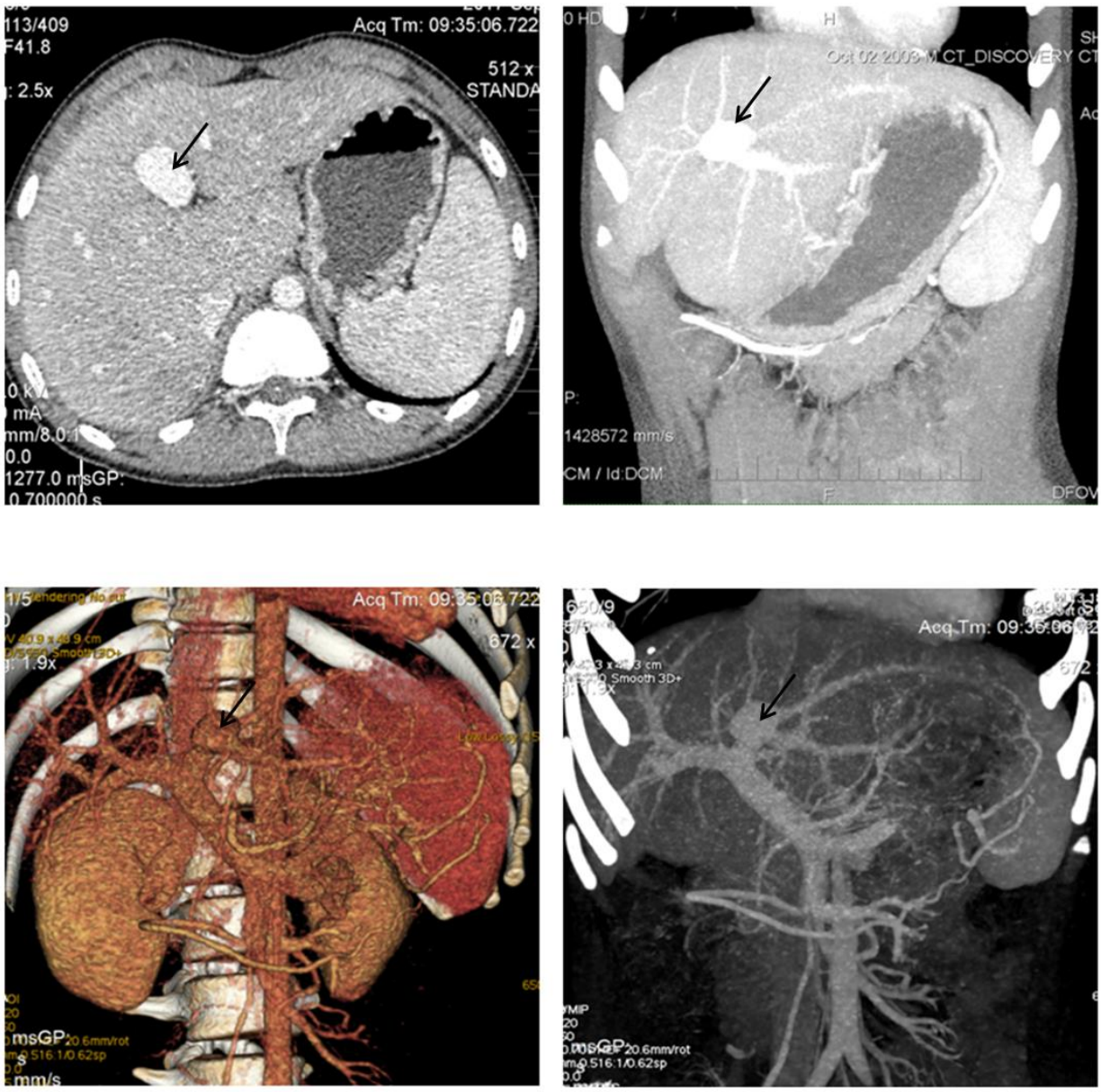


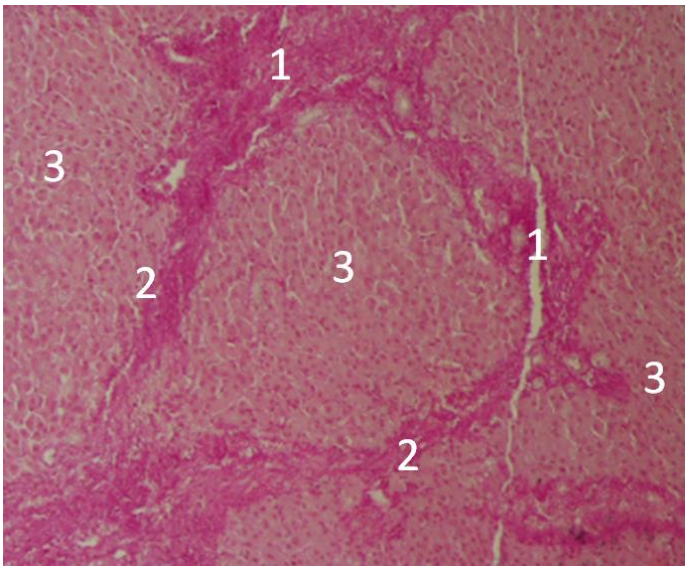
Рисунок 24 - Компьютерные томограммы печени и магистральных сосудов пациента С., 13 лет 6 мес. В дистальных отделах левой ветви портальной вены (в проекции ее деления на сегментарные ветви) отмечается ее варикозное расширение до 23 мм в диаметре (указано стрелками). Печеночные вены диаметром 7-14 мм, нижняя полая вена – 20-25 мм



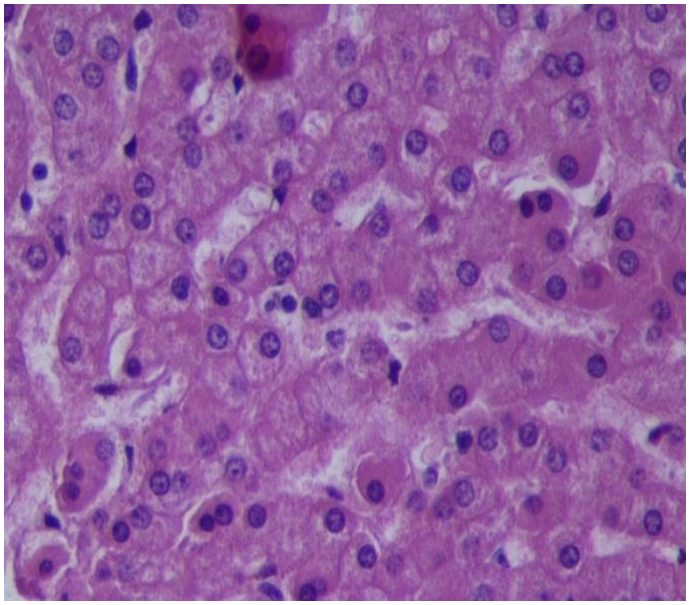
Рисунок 25 - Макроскопическая картина печени пациента С., 13 лет 6 мес.

У ребенка, по данным ИФА крови, были исключены вирусные гепатиты В и С (HBsAg и anti-HCV – отрицательно), аутоиммунный гепатит (ANA, ASMA, anti-LKM1, anti-SLA/LP, anti-LC1 – отрицательно), болезнь Вильсона (концентрация церулоплазмина в сыворотке крови в норме, превышения суточной экскреции меди с мочой не выявлено), гликогеновая болезнь (концентрации глюкозы и лактата в сыворотке крови в норме), наследственный гемохроматоз (концентрация железа, трансферрина, ферритина в сыворотке в норме), внепеченочная портальная гипернетзия (эхографические признаки ангиоматоза воротной вены не зафиксированы).

Для верификации диагноза требовалось проведение морфологического исследования. Учитывая данные УЗИ и КТ, было принято решение о необходимости проведения диагностической лапароскопии, проведение которой позволило достоверно оценить распространенность и тяжесть патологического процесса.



А



Б

Рисунок 26 - Морфологические изменения печени пациента С., 13 лет 6 мес.: А - архитектоника печени нарушена, капсула неравномерно фиброзирована, портальные тракты (1) расширены за счет фиброза, соединены порто-портальными септами (2), определяются порто-центральные септы, под капсулой множественные «ложные дольки» (3). Окраска гематоксилином и эозином,×200. Б - Оптически пустая цитоплазма, четко контурированная мембрана, оттесненные на периферию ядра. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400

Печень темно–бурого цвета поверхность крупнобугристая, многочисленные очаги фиброза, выраженный сосудистый рисунок, очаги подкапсульных кровоизлияний

При осмотре печень визуально имела темно–багровый цвет, обусловленный наличием множественных очагов подкапсульных кровоизлияний, была увеличена в объеме, отечна, имела неровный закругленный край, плотно-эластичную консистенцию, крупнобугристую, диффузно–неоднородную структуру (Рисунок 24).

Наличие соответствующих макроскопических изменений значительно увеличивало вероятность развития кровотечения из паренхимы печени при проведении пункционной биопсии, ввиду чего была выполнена краевая резекция гепатобиоптата при помощи ультразвукового скальпеля.

По данным морфологического исследования (Рисунок 24), в препаратах печени присутствовали признаки хронического перипортального гепатита низкой степени гистологической активности по Knodell – 4 балла. Индекс склероза по METAVIR – 4 балла (цирроз).

За время пребывания в отделении состояние ребенка оставалось стабильным.

Представленное клиническое наблюдение характеризует редкий клинический случай аневризмы воротной вены у ребенка, протекавший под маской цирроза печени. Клинико-анамнестические данные и результаты лабораторных анализов данного пациента не соответствовали тяжести патологического процесса, выраженность которого оказалось возможным оценить только при проведении диагностической лапароскопии. Проведение пункции в данной ситуации грозило риском развития кровотечения. Кроме того, при циррозе прохождение биопсийной иглы через плотную фиброзированную паренхиму приводит к фрагментации и лишь частичному извлечению гепатобиоптата, что может потребовать проведения нескольких биопсий и приводит к еще большему риску развития кровотечения. Выполнение

диагностической лапароскопии позволило объективизировать состояние ткани органа, макроскопически оценить степень и распространенность патологического процесса, выявить абсолютные противопоказания к проведению пункции ввиду повышенного риска развития кровотечения.

5.2. Клинический случай №2.

Диагностическая лапароскопия у ребенка с первичным склерозирующим холангитом.

Девочка К.,15 лет 6 мес., находился на обследовании в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в сентябре 2018 года.

Из анамнеза известно, что в феврале 2018 г. ребенок перенес ветряную оспу, в марте 2018г. ребенок пожаловался на наличие болезненности в правой подвздошной области, через несколько дней появилась иктеричность склер, потемнение мочи, затем иктеричность кожи и обесцвечивание стула. При обследовании по месту жительства по результатам лабораторных анализов отмечалось повышение общего билирубина до 256 мкмоль/л (норма - 3,7 - 20,5 мкмоль/л), прямого билирубина до 149 мкмоль/л (норма - <5,1 мкмоль/л), АЛТ до 2126 Ед/л (норма - <40 Ед/л), АСТ до 2121 Ед/л (норма - <42 Ед/л), ГГТ до 198 Ед/л (норма - 5 – 35 Ед/л), ЩФ до 562 Ед/л (норма - 60 – 500 Ед/л), маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. за счет кожного зуда, сопровождающегося нарушением сна. В статусе обращала на себя внимание умеренная иктеричность склер, нижняя граница печени при перкуссии выступала на 1,5 см из-под края правой реберной дуги, имела плотную консистенцию. Селезенка +2,5 см, уплотнена. По результатам лабораторных анализов: АЛТ 32,4 Ед/л, АСТ 29,2 Ед/л, билирубин общий 143,5 мкмоль/л, билирубин прямой 83,67 мкмоль/л, ГГТ – 247 МЕ/л, ЩФ – 684 МЕ/л, протромбиновое время 14,7 сек. (норма - 14-16), тромбиновое время 19,1 сек (норма - 14–21 сек), активированное частичное

тромбопластиновое время 6,7 сек сек (норма - 28-37,9 сек), фибриноген 2,1 г/л (норма - 2,12-4,33 г/л).

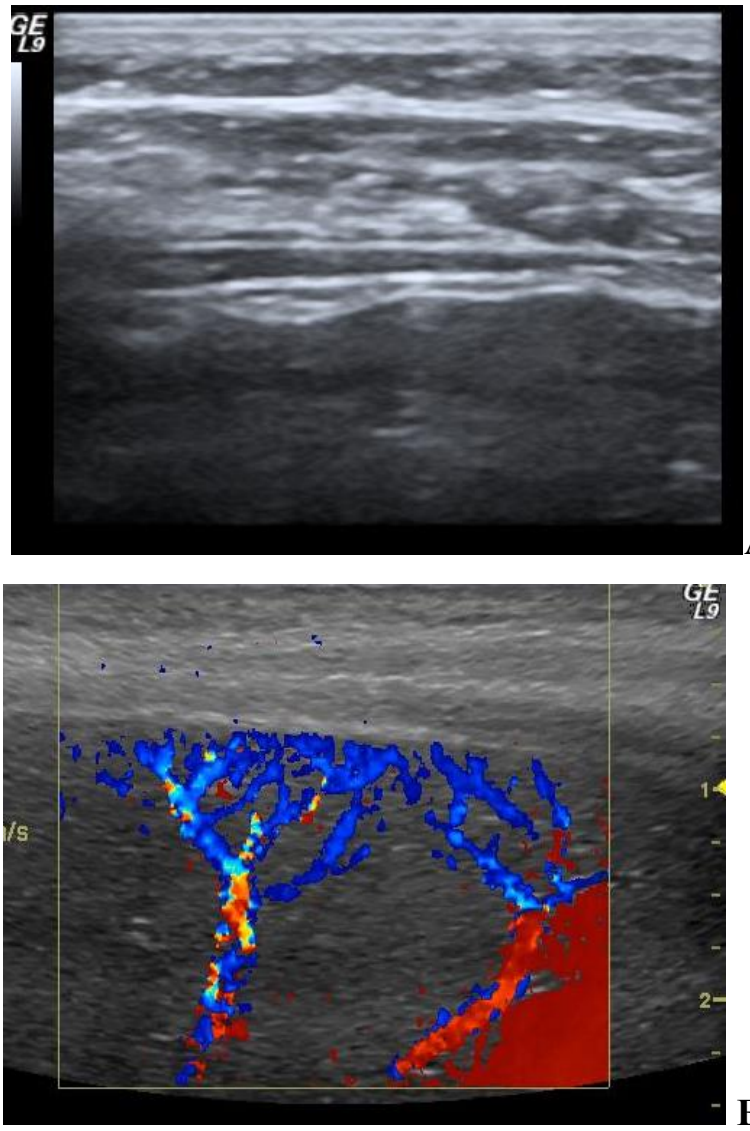


Рисунок 27 - Эхограммы поверхностных структур печени пациента К., 15 лет 6 мес.: А - утолщение, неоднородность капсулы; Б - усиление периферического (подкапсульного) кровотока

По результатам УЗИ отмечалась повышенная эхогенность паренхимы печени, усиление периферического (подкапсульного) кровотока при ЦДК, обращало на себя внимание наличие утолщенной капсулы печени, ее неоднородность (Рисунок 25). По данным компьютерной томографии органов

брюшной полости - признаки диффузных изменений паренхимы печени, гепатомегалии, вторичных изменений поджелудочной железы.

Дифференциальную диагностику проводили в первую очередь с аутоиммунным гепатитом, первичным склерозирующим холангитом, overlap-синдромом.

Для верификации диагноза требовалось проведение морфологического исследования. Учитывая данные УЗИ, было принято решение о необходимости проведения диагностической лапароскопии, проведение которой позволило достоверно оценить распространенность и тяжесть патологического процесса.

При осмотре печень визуально имела темно-багровый цвет, обусловленный наличием множественных очагов подкапсульных кровоизлияний, была увеличена в объеме, отечна, имела неровный закругленный край, плотно-эластичную консистенцию, крупнобугристую, диффузно–неоднородную структуру (Рисунок 26).

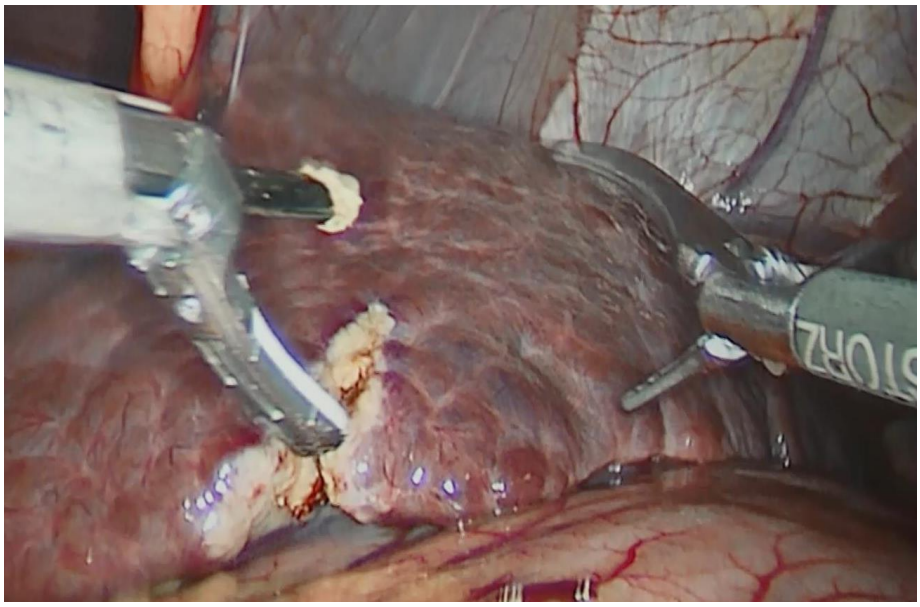


Рисунок 28 - Макроскопическая картина печени пациента К., 15 лет 6 мес. Печень темно–бурого цвета, очаги подкапсульных кровоизлиязний, множественная макро- и микронодулярная гиперплазия. Краевая резекция фрагмента печени выполняется ультразвуковым скальпелем.

Необходимо отметить, что наличие соответствующих макроскопических изменений значительно увеличивает вероятность развития кровотечения из паренхимы печени при проведении пункционной биопсии, [4] ввиду чего была выполнена краевая резекция гепатобиоптата при помощи ультразвукового скальпеля.

По результатам морфологического исследования были выявлены следующие изменения: выраженный перидуктальный склероз (по типу «луковой шелухи»), перипортальная инфильтрация мононуклеарными клетками, отдельные участки ступенчатых некрозов, на месте некоторых желчных протоков участки соединительной ткани, бедной клеточными элементами, индекс склероза по METAVIR – 4 балла (цирроз). Морфологические изменения наиболее характерны для первичного склерозирующего холангита.

Ребенку назначена гепатопротекторная терапия препаратами урсодезоксихолиевой кислоты, с улучшением в виде уменьшения выраженности кожного зуда и улучшения качества сна больной выписан домой. В случае, если бы биопсия печени была не проведена, указанные клинико-лабораторные изменения могли бы соответствовать, например, течению аутоиммунного гепатита или overlap-синдрома, ввиду чего пациент, возможно, необоснованно получал бы глюкокортикостероидную терапию.

Таким образом, проведение пункционной биопсии печени у данного пациента грозило риском развития кровотечения и наличием фрагментированного, недостаточно информативного биопсийного материала. Тщательное УЗИ с оценкой поверхностных структур печени позволило достоверно оценить наличие патологические изменений, выраженность которых была подтверждена при проведении диагностической лапароскопии. Выявленные макроскопические изменения позволили сделать вывод касательно выбора метода проведения биопсии.

Проведение краевой резекции ткани печени позволило избежать развития кровотечения и получить информативный гепатобиоптат. Благодаря проведению морфологического исследования удалось верифицировать диагноз – первичный склерозирующий холангит.

5.3. Клинический случай №3

Сочетание первичного склерозирующего холангита и болезни Крона.

Мальчик Ф., 12 лет 4 месяца госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на наличие интенсивных болей в животе, повышение температуры тела до 39 С в течение нескольких месяцев, разжиженный стул 1 – 2 раза в сутки, эпизодически – с примесью слизи и крови.

Из анамнеза известно, что при амбулаторном обследовании по месту жительства была выявлено умеренная гепатомегалия, наличие патологических изменений лабораторных показателей – повышение АЛТ и АСТ в 6 – 8 раз, в течение года проводилась гепатопротекторная терапия без выраженного положительного эффекта.

При поступлении отмечалась отрицательная динамика - появились жалобы на учащенный разжиженный стул с примесью слизи и крови до 5 раз в сутки, отмечалась выраженная болезненность при пальпации в области правого подреберья и по ходу толстого кишечника.

Обращало на себя внимание нарастание степени цитолиза: АЛТ – 529 МЕ/л, АТ – 478 МЕ/л, щелочная фосфатаза 1332 МЕ/л, ГГТ – 564 МЕ/л, общий билирубин – 26,4 мкмоль /л, прямой – 16 мкмоль/л, наличие изменений системы гемостаза: , маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные. Отмечалось наличие в сыворотке резко положительных p-ANCA антител, значительного увеличения уровня IgG до 2500 мг% (норма – 1035-1100).

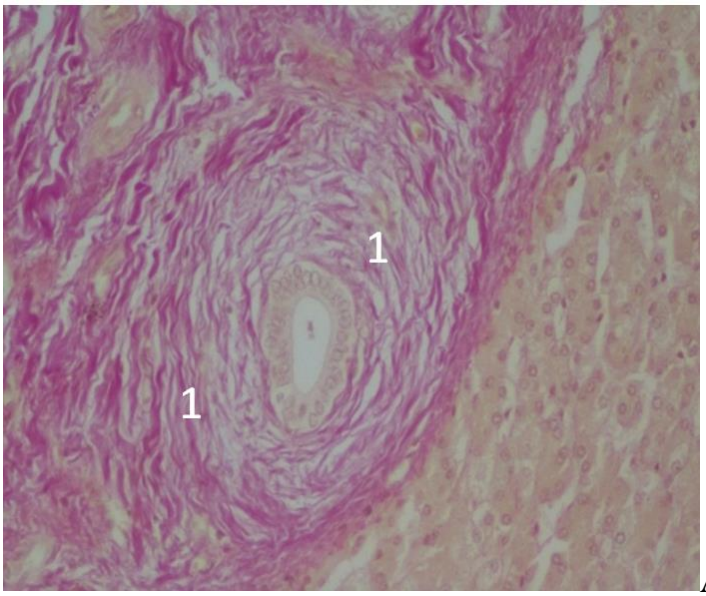
По результатам УЗИ печени отмечалось наличие умеренной гепатоспленомегалии, выраженной нодулярности поверхности печени и утолщения ее капсулы, усиления подкапсульного кровотока.

С целью определения характера и степени поражения печени требовалось проведение морфологического исследования. Учитывая имеющиеся лабораторно – инструментальные показатели, биопсия печени выполнялась методом краевой резекции под лапароскопическим контролем.

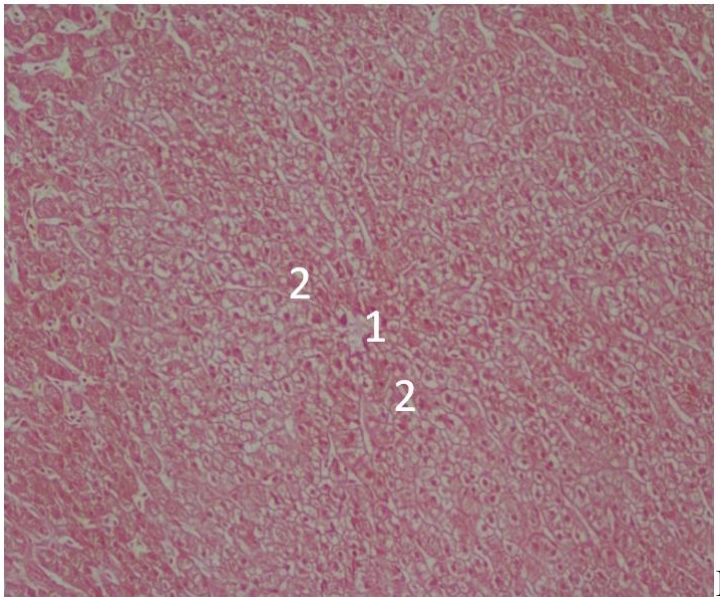
При проведении диагностичекой лапароскопии обращало на себя внимание наличие спаечного процесса (подпаянных к висцеральной поверхности печени петель кишечника), отечности серозных покровов кишечника.

Морфологическое исследование позволило выявить специфические гистологические изменения, характерные для первичного склерозирующего холангита – склерозирование и облитерацию внутри- и внепеченочных желчных протоков волокнами соединительной ткани по типу «луковой шелухи», незначительную воспалительную деструкцию желчных протоков (Рисунок 27). По результатам морфологического исследования индекс склероза по METAVIR – 4 балла (цирроз).

Учитывая наличие учащенного (до 5 раз в сутки) стула с примесью слизи и крови и имеющихся лабораторных данных, с диагностической целью ребенку выполнена колоноскопия, по результатам которой диагностировано наличие терминального илеита, распространенного эрозивно – язвенного колита, сигмоидита, проктита. По результатам гистологического исследования поставлен диагноз – болезнь Крона, активная стадия.



А



Б

Рисунок 29 - Морфологические изменения печени пациента Ф.,12 лет 4 мес.: А - Желчные протоки окружены соединительной тканью по типу «луковичной шелухи» (1). Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200. Б - Центральная вена печени (1), вокруг которой зона с вакуолизированными гепатоцитами (2). Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400

Таким образом, на основании данных анамнеза и клинической картины, результатов лабораторно – инструментального и морфологического обследования ребенку был поставлен диагноз: первичных склерозирующий холангит высокой степени активности, болезнь Крона толстой кишки высокой

степени активности. Назначена комбинированная гормональная, иммуносупрессивная, противовоспалительная и гепатопротекторная терапия, на фоне которой отмечалась выраженная положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия ребенка, значительного снижения показателей лабораторной активности (АЛТ – 57 МЕ/л, АСТ 44 МЕ/л, щелочная фосфатаза – 164 МЕ/л, ГГТ – 108 МЕ/л, IgG – 1082мг%).

Приведенный клинический случай свидетельствует о том, что, несмотря на наличие характерных клинико – лабораторных данных, диагностика сочетанных заболеваний печени и кишечника продолжает вызывать затруднения в повседневной практике, что является причиной несвоевременной и неадекватной терапии. Пациентам с клинико – лабораторной картиной криптогенного гепатита в сочетании с синдромом гемоколита необходимо, в первую очередь, обследовать на наличие первичного склерозирующего холангита и хронических воспалительных заболеваний кишечника.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ХБП у детей характеризуются прогрессирующим течением и приводят к развитию фибротических изменений органа вплоть до цирротической трансформации [3, 28].

От своевременной верификации диагноза и определения стадии процесса зависят эффективность терапии и качество жизни пациентов [81].

Несмотря на внедрение множества неинвазивных диагностических способов обследования, биопсия остается ключевым методом диагностики гистопатологических изменений печени [42, 88].

Наиболее широко распространенный способ получения гистологического материала - пункционная биопсии печени. Однако эта процедура инвазивна, сопряжена с риском развития осложнений, особенно у пациентов с тяжелым поражением печени, сопровождающимся нарушениями гемостаза [65].

Также проведение пункционной биопсии не исключает получения мало- и неинформативных биоптатов [81, 94].

Ввиду этого необходимо использование высокоинформативных неинвазивных диагностических методик.

В педиатрической практике особенно актуальным является применение таких неинвазивных методов диагностики, которые бы позволили оценить степень выраженности фиброза.

УЗИ широко применимо в диагностике ХБП. Однако, несмотря на совершенствование ультразвуковой техники, эта методика не является диагностически точной в определении стадии фибротичеких изменений [75].

Неоднозначность данных неизнвазивных методов диагностики, а также вышеуказанные особенности биопсии печени указывают на необходимость изучения дополнительных диагностических критериев, позволяющих судить о состоянии ткани печени.

К общепринятым критериям оценки состояния печени при УЗИ относят: ее размер, величина углов краев, ровность контура, эхогенность, эхо–архитектоника паренхимы печени, состояние внутрипеченочных желчных протоков и характеристик портального и артериального кровотока.

Отечественными и зарубежными исследователями выполнено большое количество работ относительно разработки нормативов вышеуказанных параметров. Так, например Дворяковским И.В. (2009) были описаны взаимосвязи между размерами печени и антропометрическими показателями развития детей, установлены пороговые значения для величин углов долей печени в зависимости от степени прогрессирования воспалительных изменений, изучено изменение формы допплеровской кривой в соответствии со степенью выраженности фиброза [9]. Однако исследований, касающихся разработки нормативов для оценки поверхностных структур печени, крайне мало.

В зарубежной литературе нами найдено сообщение Choong C.C. с соавт. (2012), в котором приведены данные относительно толщины и неоднородности капсулы печени и выраженности степени фибротических изменений исключительно у взрослых [71]. Аналогичных публикаций, в которых были изучены указанные параметры у детей, в доступной литературе нами не обнаружено. Вместе с тем, рядом исследователей, как, например, Lin Y.S. с соавт. (2017) отмечено, что у взрослых пациентов с заболеваниями печени имеет место увеличение толщины и неоднородность капсулы печени относительно выраженности степени фибротических изменений.

Результаты проведенного нами исследования позволили выявить достоверные различия при сравнении частоты встречаемости расслоения (p=0,000) и неоднородности (нодулярности) (p=0,028) поверхностных структур между пациентами с ХБП и здоровыми детьми.

Статистически достоверного различия частоты встречаемости асинхронности движения печени и висцеральной брюшины (p=0,054), закругления края печени (p=0,149) выявлено не было.

По данным проведенной нами оценки эхографических характеристик поверхностных структур печени у детей с ХБП, выявлено статистически значимое различие (r_s=0,577, p=0,000) толщины поверхностных структур печени у здоровых детей и у пациентов с ХБП разных возрастных групп. Получена прямая зависимость между толщиной капсулы печени и возрастом детей (r_s=0,65, p=0,000).

Безусловно, увеличение толщины капсулы с возрастом физиологически закономерно, однако нам удалось установить, что степень выраженности ее утолщения у пациентов с ХБП значительно превышает таковую у здоровых детей.

Также представляет интерес выявленный нами такой патологический признак, как расслоение поверхностных структур печени, которое в исследованной группе пациентов с ХБП имело место более чем в 89% случаев от всех ультразвуковых изменений и являлось наиболее часто встречающимся эхографическим изменением поверхностных структур печени в соответствии со степенью выраженности фиброза. Такие изменения могут быть связаны с образованием грубоволокнистой соединительной ткани в структуре глиссоновой капсулы по мере прогрессирования фиброза, визуализируемых в виде расслаивающихся структур.

Необходимо также отметить информативность таких критериев, как неоднородность капсулы и асинхронность движения капсулы и висцеральной брюшины, встречавшихся более чем в половине случаев среди всех эхографических изменений у детей с ХБП. Аналогичные результаты получены Choong C.C. с соавт. (2012) в исследовании поверхностных структур печени у взрослых пациентов, в котором неоднородность капсулы печени является наиболее значимым ультразвуковым признаков

выраженного фиброза и встречается в 57% случаев таких патологических изменений.

Разнообразие патоморфологических проявлений ХБП у детей обусловливает необходимость достаточного для достоверной гистологической оценки размера гепатобиоптата [29, 74, 97]. Ввиду этого, метод биопсии печени должен быть выбран в соответствии с необходимым для точной верификации диагноза объемом биопсийного материала и в первую очередь, количеством портальных трактов.

При систематическом обзоре имеющихся зарубежных и отечественных источников отмечается противоречивость данных относительно необходимого объема ткани печени для верной интерпретации степени воспаления и стадии фиброза [91]. Так, например, Colloredo G. и соавт. (2003) информативным считают биоптат длиной не менее 15 мм, содержащий не менее 3–4 портальных трактов [55]. В свою очередь, Cholongitas E. и соавт. (2006) указывают, что идеальным для гистологических исследований является биоптат, имеющий длину 20–25 мм [16]. По мнению же Kalambokis G. и соавт. (2007), для уточнения диагноза необходим биоптат, в котором содержится 6 портальных трактов, в то время как для верной оценки степени воспаления и стадии фиброза необходим образец ткани, содержащий как минимум 11 портальных трактов [67].

Неинформативность гепатопунктатов у детей с ХБП в большинстве случаев связана с высокой степенью фиброзирования ткани печени, что приводит к выраженной фрагментации гистологического материала, а иногда и полному отсутствию гепатоцитов в исследуемом материале, ввиду невозможности адекватного прохождения биопсийной иглы через выраженно измененную ткань печени [4, 63].

При проведении пункционной биопсии следует учитывать возможность так называемых «ошибок попадания», связанных с прохождением биопсийной иглы через неинформативные участки печени [29]. В некоторых случаях фрагментация биопсийного материала, а также

отсутствие должного количества портальных трактов, необходимого для точной оценки наличия воспалительных и фибротических изменений ткани печени, затрудняет установление диагноза и оценку степени выраженности патологических изменений [29, 55].

Альтернативный метод получения гистологического материала - краевая резекция гепатобиоптата. Краевая биопсия ткани печени под лапароскопическим контролем - более сложный с технической точки зрения способ получения гистологического материала, позволяющий, однако, по результатам нашего исследования, избежать развития осложнений и получить максимально информативный гепатобиоптат.

Статистически значимое различие числа портальных трактов (p = 0,000), количества информативных гепатобиоптатов, фрагментированного биопсийного материала у пациентов основной группы и группы сравнения позволяет сделать вывод относительно информативности пункционной гепатобиопсии и краевой резекции ткани печени под лапароскопическим контролем.

Сравнительный анализ количества и характера осложнений может свидетельствовать об относительном превосходстве лапароскопической биопсии печени перед пункционной биопсией, особенно у пациентов с коагулопатией.

Прогрессирование ХБП у детей сопровождается изменениями в системе гемостаза. Выраженность гемостатических дефектов, затрагивающих все звенья системы гемостаза, зависит от тяжести повреждения ткани печени. Своевременное выявление гемостатических нарушений позволяет предотвратить развитие геморрагических и тромботических осложнений [57].

Течение ХБП часто сопровождается развитием легкой и умеренной тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов до 50 - 150×109 /л). Нарушение функции тромбоцитов может обуславливать удлинение времени кровотечения [19].

Прогрессирование патологических изменений сопровождается увеличением протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, являющихся следствием дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания. Гипофибриногенемия, связанная со снижением синтеза печенью фибриногена, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом течения ХБП. Значительное снижение уровня фибриногена отмечается на поздних стадиях цирротической трансформации печени, что также сопровождается снижением концентрации плазминогена. Равным образом, снижается уровень антитромбина III (АТ III). [22].

Выраженная цирротическая трансформация ткани печени характеризуются выраженным увеличением показателей ПТВ, АЧТВ, тромбинового времени, минимальными значениями количества тромбоцитов, АТ III и плазминогена [43].

Несмотря на то, что кровотечения при прогрессировании ХБП встречаются гораздо чаще, патологические изменения могут служить причиной выраженных тромбозов. Повышенная тромботическая активность обусловлена, в первую очередь, снижением уровня естественных антикоагулянтов, первостепенно - АТ III, что коррелирует с выраженностью патологических изменений печени [43, 69].

Таким образом, течение ХБП, особенно на стадии выраженной циротической трансформации, сопровождается наличием различных гемостатических нарушений, затрагивающих все компоненты системы гемостаза, и выраженность которых находится в прямой зависимости от степени поражения ткани печени.

Тщательное лабораторное исследование системы гемостаза у пациентов с ХБП, готовящихся к проведению инвазивных методов диагностики способствует предотвращению геморрагических и тромботических осложнений у данной категории пациентов.

Наличие высокой частоты встречаемости гемостатических нарушений увеличивает риск развития осложнений при проведении биопсии [4, 63]. В

виду этого, метод биопсии печени должен быть наиболее безопасным относительно рисков развития осложнений как во время проведения биопсии, так и в послеоперационном периоде.

Осложнения при проведении биопсии печени встречаются достаточно редко, но в большинстве случаев представляют собой жизнеугрожающие состояния [65]. Так, течение таких ХБП, как первичный склерозирующий холангит и Overlap–синдром, в некоторых случаях сопряжено с развитием воспалительных заболеваний кишечника [1, 77]. Это может провоцировать формирование спаечного процесса в брюшной полости, который является фактором риска перфорации стенки кишечника при проведении пункционной биопсии.

Выявление спаечного процесса у пациентов основной группы в ходе проведения диагностической лапароскопии позволило избежать развития перфорации стенки кишечника. Необходимо также учитывать опасность перфорации и других органов грудной и брюшной полости.

Так, по результатам исследования Ingram K. и соавт. (2017), частота развития желчного перитонита составляет 0,03–0,22% случаев, пневмоторакса – 0,08-0,28% случаев, летального исхода – 0,11-1,7% случаев [65]. По мнению Neuberger G.A. (2008) риск геморрагических осложнений, требующих остановки кровотечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом или АИГ с фиброзом составляет 24%, а при циррозе достигает 60%

По результатам нашего исследования, осложнений при проведении биопсии методом краевой резекции не отмечалось, при проведении пункционной биопсии печени жизнеугрожающие осложнения встречались в 4% случаев.

Одним из ключевых этапов при проведении краевой резекции гепатобиоптатов под лапароскопическим контролем являлась визуальная оценка ткани печени, выявившая наличие прямой корреляции (r_s=0,482, p=0,000) между макроскопическими характеристиками и результатами

морфологического исследования гепатобиоптатов – наличия и выраженности очагов соединительнотканных втяжений, очагов микро- и макронодулярной гиперплазии в соответствии со стадией развития фиброза по METAVIR.

Выявленные макроскопические изменения поверхностных структур печени соответствуют выявленным изменениям по результатам УЗИ.

Необходимо отметить, что аналогичных исследований, в которых изучались бы макроскопические изменения ткани печени и их взаимосвязь со степенью выраженности морфологических показателей, в доступной зарубежной и отечественной литературе нами не отмечено.

Таким образом, комплексный подход, учитывающий результаты лабораторных методов обследования, результатов УЗИ, наличия сопутствующей патологии, позволяет сделать вывод о развитии возможных осложнений и ожидаемой информативности гепатобиоптатов, полученных посредством пункционной биопсии печении и краевой резекции ткани печени под лапароскопическим контролем.

Результаты нашего исследования позволили получить эхографические и допплерографические характеристики поверхностных структур печени в норме и у детей с ХБП, установить выраженность прогрессирования патологических изменений поверхностных структур печени в зависимости от возраста ребенка, отметить наиболее часто встречающиеся эхографические изменения в соответствии со степенью выраженности фиброза, сравнительные характеристики информативности гепатобиоптатов, количества и характера осложнений, сопровождавших проведение биопсии методом пункции и краевой резекции ткани печени.

Имеющиеся данные подчеркивают необходимость тщательного выбора метода биопсии печени. Проведение краевой резекции ткани печени под лапароскопическим контролем представляется нам наиболее безопасным и эффективным методом получения образца ткани печени у детей с ХБП.

ВЫВОДЫ

1. Информативность гепатобиоптатов, полученных методом краевой резекции, составляет 100%, фрагментации биопсийного материала не отмечается. При проведении пункции информативность биоптатов составляет 86%, в 14,0% случаев информативность пунктатов недостаточна вследствие их малого размера и фрагментации.
2. Проведение пункционной биопсии сопровождалось развитием жизнеугрожающих осложнений в 3,75% случаев, а при краевой резекции печени таковых не отмечено.
3. Доказано, что выраженность патологических макроскопических изменений печени (цвет поверхности, очаги соединительно-тканных втяжений, микро- и макронодулярная гиперплазия) соответствует увеличению морфологической стадии фиброза по шкале METAVIR (r_s=0,482, p=0,000). Наиболее часто встречающимися патологическими изменениями поверхностных структур печени у детей по данным эхографии являются увеличение толщины капсулы, ее расслоение, причем степень утолщения поверхностных структур значительно (r_s=0,577, p=0,000) увеличивается с возрастом по сравнению со здоровыми детьми. Оцениваемые ультразвуковые изменения поверхностных структур преимущественно (62,0%) отмечаются у пациентов с циррозом (стадия F4 по шкале METAVIR).
4. У детей с хроническими формами болезней печени при выборе способа получения гепатобиоптата целесообразно соблюдение разработанного алгоритма выбора метода биопсии печени в соответствии с данными лабораторных и инструментальных методов исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии нарушений системы гемостаза, предполагаемой выраженной фибротической трансформации у детей с хроническими болезнями печени во избежание осложнений и риска получения малоинформативного гепатобиоптата рекомендуется проведение биопсии методом краевой резекции под лапароскопическим контролем.
2. Для уточнения выраженности структурных изменений печени у детей с хроническими формами патологии печени алгоритм проведения ультразвукового исследования целесообразно дополнить эхографической оценкой ее поверхностных структур.
3. Для повышения качества диагностики структурных изменений печени у детей с хроническими формами ее патологии показано морфологическое исследование гепатобиоптата, полученного методом краевой резекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИГ - аутоиммунный гепатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ - антитромбин

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГИС - гистологический индекс склероза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГА - индекс гистологической активности

КТ – компьютерная томография

МНО – Международное Нормализованное Отношение

МРТ – магниторезонансная томография

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

НИИ - Научно-исследовательский институт

ПБЦ - первичный билиарный цирроз

ПСХ - первичный склерозирующий холангит

ПТИ – протромбиновый индекс

РФ – Российская Федерация

США – Соединенные Штаты Америки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФП – фиброз печени

ХБП – хронические болезни печени

ШИК – Шифф-йодная кислота

ЩФ – щелочная фосфатаза

CD - Cluster of Differentiation

PCNA - Proliferating cell nuclear antigen

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Е.А., Бурневич Э.З., Арион Е.А. Системные проявления первичного склерозирующего холангита. Клиническая медицина. 2013; №3: 38–42.

2. Ашмарина Е.А., Емельянова Н.Б., Хайдукова И.В., Перетяченко Е.А. Место тонкоигольных биопсий под контролем ультразвуковой навигации в дифференциальной диагностике образований печени. Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2016; №4: 41–42.

3. Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Пурлик И.Л., Калачева Т.П. Состояние печени при хронических гепатитах различной этиологии (по данным морфологического исследования биоптатов печени). Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; №1: 31–36.

4. Бемаев И.В. Биопсия печени. Учебно-методическое пособие. — М.; РАМН; 2002; 28 с.

5. Бурганова Г.Р., Абдулхаков С.Р., Гумерова А.А., и др. Изменение активности воспаления и выраженности фиброза у больных алкогольным циррозом печени после трансплантации аутогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012; 7(3): 34–36.

6. Волынец Г.В., Потапов А.С., Полякова С.И., Александров А.Е., Сенякович В.М., Сурков А.Н., Четкина Т.С., Евлюхина Н.Н., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(4): 47-51.

7. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Гундобина О.С., Смирнов И.Е. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке паренхимы печени и стадий фиброза у детей с аутоиммунным гепатитом. Российский педиатрический журнал. 2016; 19(1): 4-8.

8. Дворяковский И.В., Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Сурков А.Н., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Современные технологии ультразвуковой

диагностики цирроза при хронических болезнях печени у детей. Российский педиатрический журнал. 2016; 19(4): 202-208.

9. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка. 1-е изд. М.: ООО «Фирма СТРОМ»; 2009; 384 с.

10. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз. Практическая медицина. 2015; №7: 40–44.

11. Зубов А.Д. Выбор метода лучевой визуализации при чрескожных пункционных вмешательствах на печени. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2006; 7(2): 172–174.

12. Иванова В.В., Каганова Б.С.. Хронические вирусные гепатиты в детском возрасте: критерии дифференциального диагноза и терапии. М.: НижГМА; 2007; 32 с.

13. Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Смирнов И.Е. Современные неинвазивные методы диагностики фиброза печени у детей. Российский педиатрический журнал. 2017; №5: 300-306.

14. Ившин В.Г., Ларин С.А., Андреев Ю.Г. Сравнительный анализ безопасности и эффективности игл для аспирационной биопсии печени. Экспериментальное исследование. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16(4): 178–182.

15. Киясов А.П. Современные технологии морфологических исследований. М.: Казань; 2001; 38 с.

16. Корниенко Е.А., Власов Н.Н., Чистякова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. Педиатр. 2013; 4(4): 33–43.

17. Маев И.В., Чарный А.М., Вьючнова Е.С. и др. Биопсия печени. М.: ИТРК Москва; 2002; 28 с.

18. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. М.: 1999; 432 с.

19. Маркин П.Г. Способ комплексной морфометрической оценки капсулы печени. Пат.№2153851 Российская Федерация МПК А 61 В 10/00. заявитель и патентообладатель: Маркин П.В. № 99106209/14, заявл. 30.03.1999 опубл. 10.08.2000.

20. Меркулов Г.А. Курс патологогистохимической техники. М.: Медгиз; 1956; 261 с.

21. Мороз Е.А., Ротин Д.Л. Роль морфологического исследования в диагностике хронических заболеваний печени в XXI веке. Эффективная фармакотерапия. 2014; №2: 60–62.

22. Мяделец О.Д., Лебедева Е.И. Функциональная морфология и элементы общей патологии печени. Монография. 2018. 2018; 339 с.

23. Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л. и др. Ультраструктурное и иммуногистохимическое исследование звездчатых клеток печени в диагностике фиброза и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; 142 (12): 681–686.

24. Орловский Д.В., Ошмянская Н.Ю., Недзвецкая Н.В. Место пункционной биопсии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени. Гастроэнтерология. 2013; 48 (2): 47–52.

25. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Томкевич М.С., и др. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 16(1): 20–29.

26. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Шульпекова Ю.О. и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени. Клиническая медицина. 2005: 83(12): 58–60.

27. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 16(4): 65–78.

28. Патлусов Е.П., Борзунов В.М., Кузнецов П.Л., Чернов В.С. Сравнительная характеристика инвазивных и неинвазивных методов диагностики стадии фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Медицинский вестник Министерства внутренних дел. 2014; №3: 53–56.

29. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 12(5): 4–9.

30. Пряхин А.Н. Высокоинтенсивное лазерное излучение в лапароскопической гепатобилиарной хирургии. Анналы хирургической гепатологии. 2006; 11(4): 28–37.

31. Пряхин А.Н. Инструменты для выполнения лапароскопических операций с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения. Эндоскопическая хирургия. 2007; 13(4): 23–25.

32. Рекомендации НОГР. Технология проведения пункционной биопсии печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; №5: 140–144.

33. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М.: Медицина. 1989; 336 с.

34. Сотниченко Б.А., Алейникова Е.В., Маркелова Е.В. Чрескожная пункционная биопсия печени в диагностике хронических вирусных гепатитов. Анналы хирургической гепатологии. 2008; 13(1): 94–101.

35. Степанов Ю.М., Гайдар Ю.А., Диденко В.И. и др. Микроструктурные изменения гепатоцитов при фиброзировании печени у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Гастроэнтерология. 2016; 59(1): 66–70.

36. Сурков А.Н., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л., и др. Течение редкой формы врожденного фиброза печени у ребенка после портосистемного шунтирования. Вопросы диагностики в педиатрии. 2011; 3(2): 35–41.

37. Сурков А.Н., Потапов А.С., Лозоватор А.Л., Туманова Е.Л. Особенности морфологических изменений печени у детей с гликогеновой болезнью. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(6): 24–28.

38. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Герасимова Н.П., Зиновьева А.Е. Взаимосвязи сывороточных маркеров

фиброзирования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. Российский педиатрический журнал. 2010; № 2: 28-31.

39. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Туманова Е.Л.. Динамика маркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей. Российский педиатрический Журнал. 2009; № 3: 23-26.

40. Тюрина Е.Н., Горелов А.В., Сичинава И.В. и др. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома. Доктор.ру. 2017; №4: 49–53.

41. Умбенова К.Т., Лазарева А.С., Киселевский М.В. и др. Особенности лимфоидной инфильтрации в биоптате печени у больных хроническими вирусными гепатитами В и С. Терапевтический архив. 2011; 83(11): 31–33.

42. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26(1): 54–58.

43. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: 1999; 864 с.

44. Abdi W., Millan J., Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. Arch Intern Med. 1979; 139(6): 667–669.

45. Baig M., Javed W. Pain associated with liver biopsies through percutaneous approach under sono-graphic guidance — a cross sectional pilot study in a tertiary care hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2015; 27(1): 45–47.

46. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2017; 37(1): 85–89.

47. Bedossa P, Dargère D., Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2003; 38(6): 1449–1457.

48. Behrens G., Ferral H. Transjugular liver biopsy. Semin Intervent Radiol. 2012; 29(2): 111–117.

49. Bunchorntavakul C., Reddy K. Diagnosis and management of overlap syndromes. Clin Liver Dis. 2015; 19(1): 81–97.

50. Buschmann R., Ryoo J. Hepatic structural correlates of liver fibrosis: a morphometric analysis. Experimental and Molecular Pathology. 1989; 50(1): 114-24.

51. Cholongitas E., Burroughs A. Liver: transjugular liver biopsy yields high-quality samples. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012; 9(9): 491–492.

52. Colloredo G., Guido M., Sonzogni A., Leanardo G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder disease. J Hepatol. 2003; 39(2): 239– 244.

53. Cordova J, Jericho H, Azzam Rk. An overview of cirrhosis in children. Pediatric annals. 2016; 45(12): 427-E432.

54. Cholongitas E., Quaglia A., Samonakis D. et al. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? Gut. 2006; 55(12): 1789–1794.

55. Cholongitas E., Senzolo M., Standish R. et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. Am J Clin Pathol. 2006; 125(5): 710–721.

56. Da Silva Fv, Ferri Pm, Nascentes Queiroz Tc, De Souza Haueisen Barbosa P, Cassiano De Oliveira Mc, De Melo Pereira Lj, Simões E Silva Ac, Penna Fj, Druve Tavares Fagundes E, Ferreira Ar. Nutritional Evaluation Of Children With Chronic Cholestatic Disease. Jornal De Pediatria. 2016; 92(2): 197-205

57. Dar G.A., Malik M.I , Ganie F.A., Jan K., Abdullah T., Dar M.I., Dar M.A. Chronic Liver Diseases In Children: Clinical Spectrum And Etiology. British Biomedical Bulletin. 2014; №2: 406-411

58. Dohan A., Guerrache Y., Boudiaf M. et al. Transjugular liver biopsy: indications, technique and results. Diagn Interv Imaging. 2014; 95(1): 11

59. Friedrich-Rust M., Muller C., Winckler A., Kriener S., Herrmann E., Holtmeier J. et al. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with

FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. Journal of Clinical Gastroenterology. 2010; №44: 58-65.

60. Gagner M, Rogula T, Selzer D. Laparoscopic liver resection: benefits and controversies. Surgl Clin North Am. 2004; 84(2): 451–462.

61. Grant A., Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. Gut. 1999; 45(4): 401−411.

62. Greiner L., Franken Fh. Sonographically assisted liver biopsy — replacement for blind needle biopsy? Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1983; 108(10): 368–372.

63. Haaga J., Alfidi R. Precise biopsy localization by computer tomography. Radiology. 1976; 118(3): 603–607.

64. Hurtado-López Ef, Larrosa-Haro A, Vásquez-Garibay Em, Macías-Rosales R, Troyo-Sanromán R, Bojórquez-Ramos Mc. Liver Function Test Results Predict Nutritional Status Evaluated By Arm Anthropometric Indicators. Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition. 2000; 45(4): 451-7.

65. Jeffers L., Cortes R., Bejarano P, et al. Prospective evaluation of fibrospect II for fibrosis detection in Hepatitis C and B patients undergoing laparoscopic biopsy. Gastroenterol Hepatol. 2007; 3(5): 367–376.

66. Imamura H., Kawasaki S., Bandai Y. et al. Comparison between wedge and needle biopsies for evaluating the degree of cirrhosis. J Hepatol. 1993; 17(2): 215–219.

67. Ingram K. Diagnostic liver biopsy technique [Internet]. Medscape — 2017 [2018 Jun 09] Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1819437-overview.

68. Kader H., Bellah R., Maller E. et al. The utility of ultrasound site selection for pediatric percutaneous liver biopsy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 36(3): 364–367.

69. Kalambokis G., Manousou P., Vibhakorn S. et al. Transjugular liver biopsy — indications, adequacy, quality of specimens, and complications — a systematic review. J Hepatol. 2007; 47(2): 284–294.

70. Kis B., Pamarthi V., Fan C. et al. Safety and utility of transjugular liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant recipients. J Vasc Interv Radiol. 2013; 24(1): 85–89.

71. Kobyliak N., Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess nonalcoholic fatty liver disease. Rev Recent Clin Trials. 2014; 9(3): 159– 169.

72. Kuntz E., Kuntz H.. Hepatology textbook and atlas. 3rd ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008; 937 p.

73. Layden TJ. Percutaneous needle biopsy specimens. Sampling variability in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. Arch Intern Med. 1979; 139(8): 856.

74. Lelio A., Cesteri C., Lomazzi A., Beretta L. Cirrhosis diagnostic with sonographic study Of Liver Surface. Radiology. 1989; 172(2): 389-392.

75. Lipchik E., Cohen E., Mewissen M. Transvenous liver biopsy in critically ill patients: adequacy of tissue samples. Radiology. 2001; 181(2): 497–499.

76. Mager Dr, Ling S, Roberts Ea. Anthropometric And Metabolic Characteristics In Children With Clinically Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Journal Of Paediatrics And Child Health. 2008; 13(2): 111-117

77. Maharaj B., Bhoora I. Complications associated with percutaneous needle biopsy of the liver when one, two, three specimens are taken. Postgrad Med J. 1992; 68(806): 964–967.

78. Maharaj B. , Maharaj R., Leary W. et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. Lancet. 1986; №1: 523–525.

79. Martinez S., Crespo G., Navasa M., Forns X. Noninvasive assessmentof liver fibrosis. Hepatology. 2011; 53(3): 25-35.

80. Mizuguchi E. Liver biopsy in modern medicine. InTech. 2011; 378 p.

81. Moy L., Levine J. Autoimmune hepatitis: a classic autoimmune liver disease. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2014; 44(11): 341-6.

82. Nachmany I., Pencovich N., Zohar N. et al. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2015; 41(12): 1615–1620.

83. Nakane P., Pierce G. Enzyme labeled antibodies: preparations and applications for the localization of antigens. J Histochem Cytochem. 1966; 14(12): 929–931.

84. Nodarse-Pérez P., Pérez-Menéndez R., Heredia-Andrade E. et al. Safety of reducing the recovery time after percutaneous and laparoscopic liver biopsy. Cir Cir. 2016; 84(3): 196–202.

85. Nousbaum J., Cadranel J., Bonnemaison G., Bourlière M., Chiche L., Chor H., Denninger M., Degos F., Jacquemin E., Le Bail B., Loustaud-Ratti V., Pelletier G., Soyer P., Zins M. Clinical practice guidelines on the use of liver biopsy. Gastroenterol Clin Biol. 2002; 26(10): 848-878.

86. Okada T, Sasaki F., Kurauchi N. et al. Laparoscopic liver biopsy using cup-shaped punch biopsy forceps and argon beam coagulator in children. Pediatr Surg Int. 2007; 23(10): 947–951.

87. Olsson R., Hägerstrand I., Broomé U. et al. Sampling variability of percutaneous liver biopsy in. primary sclerosing cholangitis. J Clin Pathol. 1995; 48(10): 933–935.

88. Ovchinsky N., Moreira R., Lefkowitch H., Lavine E. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. Adv Anat Pathol. 2012; 19(4): 250–262.

89. Parekh P., Majithia R., Diehl D., Baron T. Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy. Endosc Ultrasound. 2015; 4(2): 85–91.

90. Perrault J., McGill D., Ott B., Taylor W. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. Gastroenterology. 1978; 74(1): 103–106.

91. Pietrobattista A., Alterio A., Natali G., Fruhwirth R., Comparcola D., Sartorelli M., Nobili V. Needle Biopsy in Children With Liver Diseases. Liver Biopsy in Modern Medicine. 2011; №1: 253 – 264.

92. Pokorska-Śpiewak M., Kowalik-Mikołajewska B., et al. Is liver biopsy still needed in children with chronic viral hepatitis? World J Gastroenterol. 2015; 21(42): 141–149.

93. Pokorska-Śpiewak M., Kowalik-Mikołajewska B., Aniszewska M. et al. Liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 2016; 56(4): 118-131.

94. Rad M., Sima H., Khazaeeian R., Mohammadifard M. Evaluation of the success rate of ultrasound-guided transjugular liver biopsy and the associated complications. Electron Physician. 2016; 8(12): 3456–3461.

95. Ratziu V., Bugianesi E., Dixon J. et al. Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease: a critical reassessment based on liver sampling variability. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26(6): 821– 830.

96. Sainani N., Schlett C., Hahn P. et al. Computed tomographyguided percutaneous biopsy of isoattenuating focal liver lesions. Abdom Imaging. 2014; 39(3): 633–644.

97. Sehmbhi M., Doufexi D., Schoutens L. Transjugular liver biopsy versus percutaneous liver biopsy — indications, adequacy, quality of specimens and complications. Gut. 2015; №64: 272-278.

98. Sheriff S., Cammel G., Carey W. et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology. 2001; 33(1): 196–200.

99. Sherlock S. Needle biopsy of the liver: a review. J Clin Pathology. 2012; 15(4): 291–304.

100. Siddique I., El-Naga H., Madda J. et al. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. Scand J Gastroenterol. 2003; 38(4): 427–432.

101. Soloway R., Baggenstoss A., Schoenfield L., Summerskill W. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liverbiopsy. Am J Dig Dis. 1971; 16(12): 1082– 1086.