

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном
учреждении
“Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей”
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук
Доктор медицинских наук

Дьяконова Елена Юрьевна
Сурков Андрей Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением
педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологи ФГБУН
«Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и
безопасности пищи»
Строкова Татьяна Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой детской хирургии ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России **Разумовский Александр Юрьевич**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 года в «__» часов на заседании
диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном
автономном учреждении “Национальный медицинский исследовательский
центр здоровья детей” Министерства здравоохранения Российской
Федерации по адресу: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский
проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке
федерального государственного автономного учреждения “Национальный
медицинский исследовательский центр здоровья детей” Министерства
здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Россия, г.
Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>
Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хронические заболевания печени (ХБП) у детей представляют обширную, неоднородную по этиопатогенетическим признакам и клинической картине группу патологических состояний, имеющих тенденцию к быстрому прогрессированию, развитию цирроза с декомпенсацией печеночных функций (Белобородова Е.В. и соавт., 2014, Волынец Г.В. и соавт., 2013, Патлусов Е.П. и соавт., 2014), что может потребовать ортотопической трансплантации (Nousbaum J. et al., 2002). Несмотря на внедрение множества неинвазивных диагностических методов обследования, биопсия продолжает оставаться ключевой в диагностике гистопатологических изменений ткани печени (Циммерман Я.С. 2017, Pokorska-Śpiewak M., Pokorska-Śpiewak M., 2015). В настоящее время пункционная биопсия печени остается основным методом получения гистологического материала. Однако у детей с ХБП, осложненными развитием фиброза вплоть до цирротической трансформации, нарушениями гемостаза и наличием сопутствующей патологии данный метод получения гистологического материала несет риск развития жизнеугрожающих осложнений и вероятность неудовлетворительной информативности полученных биоптатов (Бемаев И.В. 2002, Imamura H. et al. 1993).

Недостаточное количество, и, в отдельных случаях, низкое качество биопсийного материала при проведении пункционной биопсии, а также вероятность развития жизнеугрожающих осложнений, диктует необходимость выработки персонализированного подхода к выбору метода биопсии печени у детей с ХБП.

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 (Colloredo G. et al. 2003, Nousbaum J. et al. 2002, Ovchinsky N. et al. 2012).

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 (Behrens G., Ferral H. 2012, Kuntz E., Kuntz H. 2008). 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-anamnestических, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 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.

Пациенты и методы исследования:

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.

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 1.

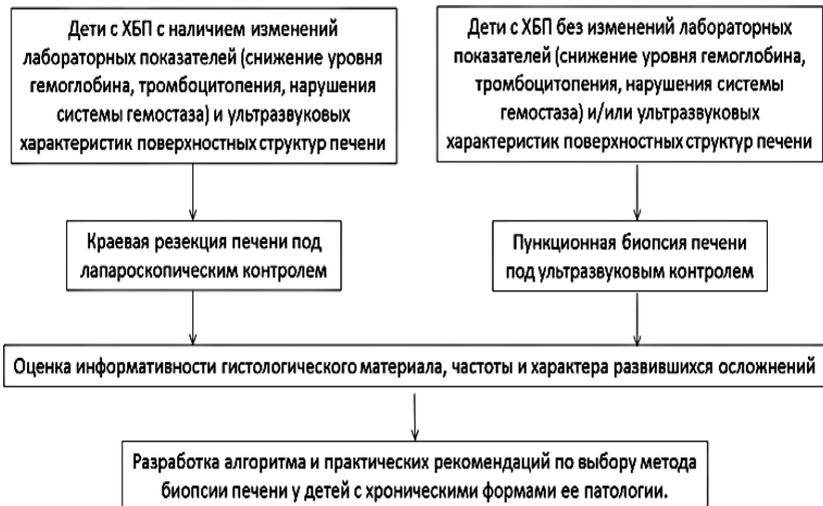
Дети, участвовавшие в исследовании (n=228)I этапII этап

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии оценки сравниваемых методик биопсии печени

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.

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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лабораторно – инструментальные и морфологические параллели в диагностике хронических болезней печени у детей. Гемостатические нарушения у пациентов с хроническими болезнями печени.

По результатам проведенного обследования пациентов с хроническими болезнями печени ($n = 155$), наличие изменений по результатам лабораторных анализов отмечалось у 82 (52,9 %) детей. При этом наличие изолированного снижения количества тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечалось в 9 (10,9%) случаев, снижение уровня гемоглобина менее 120г/л, количества тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ - в 10 (12,2%), изолированное

удлинение активированного частичного тромбопластинового времени свыше 36 сек – в 5 (6,1%), снижения количества тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ и уровня фибриногена менее 2 г/л также в 5 (6,1%) случаев. Снижение уровня гемоглобина менее 120г/л, количества тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$, удлинение протромбинового времени более 15 сек, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени свыше 36 сек отмечалось у 15 (18,3%) пациентов. Снижение уровня гемоглобина менее 120г/л, количества тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$, 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 $150 \cdot 10^9/\text{л}$, 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 $150 \cdot 10^9/\text{л}$, 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.

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

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

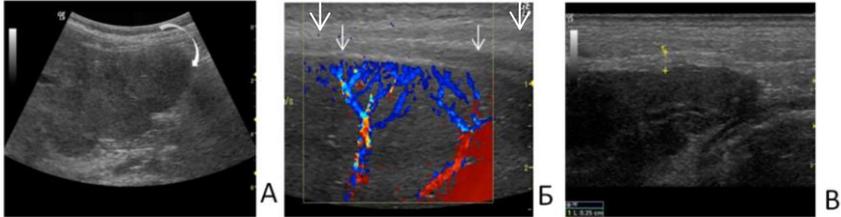


Рисунок 2 - Примеры эхограмм поверхностных структур печени пациентов с ХБП: А – закругление края левой доли печени (указано стрелкой), Б – усиление подкапсульного кровотока (указано стрелками), В - толщина капсулы и брюшины 0,25см, отмечается расслоение капсулы и брюшины, нодулярность поверхности (отмечено 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, асинхронность 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 2).

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

значимые различия в толщине капсулы как у детей основной, так и контрольной групп ($p=0,000$). При попарных сравнениях, согласно критерию Манна-Уитни, степень утолщения поверхностных структур у пациентов с ХБП значительно увеличивается с возрастом по сравнению со здоровыми детьми.

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

Характеристика полученных гепатобиоптатов

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, $n - 80$). При проведении краевой резекции гепатобиоптата размер полученного фрагмента левой доли печени составлял от 0,9 x 0,7 см до 1,3 x 1,4 см, средняя величина 1,1 x 1,0 [1,0 x 0,9; 1,2 x 1,2] см, количество порталных трактов колебалось от 21,0 до 165,0, насчитывало в среднем 93,1 [63,1; 101,3]. Информативность биоптатов достигла 100%. Фрагментации биопсийного материала не отмечалось. Длина полученного биоптата при проведении пункции составляла от 0,7 до 19 мм, средняя величина - 9 [1,2; 1,4] мм. Количество порталных трактов при проведении пункции колебалось от 2 до 20, и в среднем насчитывало 5,0 [4,0; 7,75]. В группе сравнения информативность биоптатов составила 86%, поскольку 14% биоптатов оказались непригодными к проведению гистоморфологического исследования ввиду низкого качества биопсийного материала. 20% биоптатов оказались фрагментированными.

Согласно критерию Манна-Уитни, выявлены статистически достоверные различия количества порталных трактов в основной и группе сравнения ($p = 0,000$). 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. 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.

Таблица 1 - 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

Далее был проведен анализ выраженности фиброза печени у 75 детей с ХБП, у которых были выявлены эхографические изменения поверхностных структур печени (Таблица 1). 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 соответственно. Реже имела место асинхронность движения капсулы и висцеральной брюшины – у 17 (22,7%) соответственно.

Оценка гистологических изменений ткани печени у детей с ХБП.

Распределение нозологических форм ХБП до проведения биопсии у обследуемых детей ($n = 155$) было представлено следующим

образом (Рисунок 3): 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.

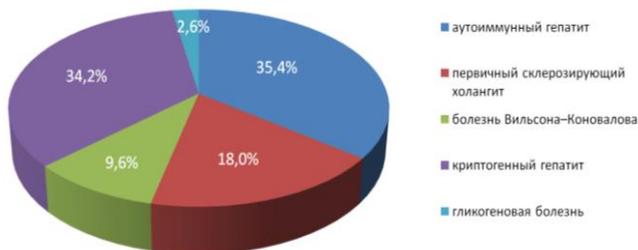


Рисунок 3 - Распределение нозологических форм ХБП до проведения биопсии у обследуемых детей

После проведения морфологического исследования в основной группе (n=75) (Рисунок 4) 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.

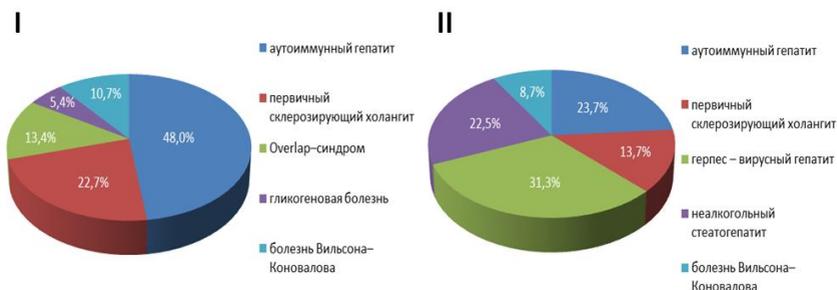


Рисунок 4 - Распределение нозологических форм ХБП после проведения морфологического исследования: I – основная группа, II – группа сравнения.

В группе сравнения (n=80) (Рисунок 5) 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.

Отмечалась значительная вариабельность стадий фиброза по результатам морфологического исследования гепатобиоптатов у детей основной группы и группы сравнения (Рисунок 5). 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.

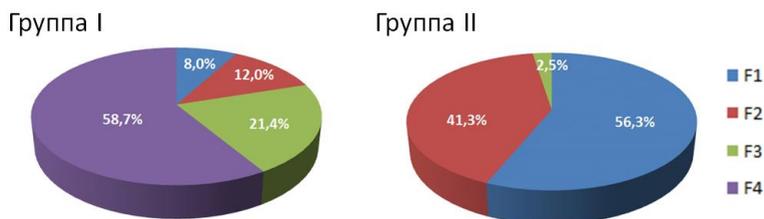


Рисунок 5 - Распределение пациентов основной группы (Группа I) и группы сравнения (Группа II) в зависимости от морфологической стадии фиброза печени по шкале METAVIR при проведении биопсии

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 2). **Таблица 2** - 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

Сравнительный анализ макроскопических изменений ткани печени и результатов морфологических исследований гепатобиоптатов

Отсутствие макроскопических изменений отмечалось у 7 (9,4%) пациентов, наличие единичных очагов соединительнотканых втяжений на поверхности печени - у 22 (29,3%) детей, изменение цвета печени, очагов соединительнотканых 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 микронодулярной гиперплазии - в 13 (17,3%) случаях (Рисунок 6 А - Г).

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

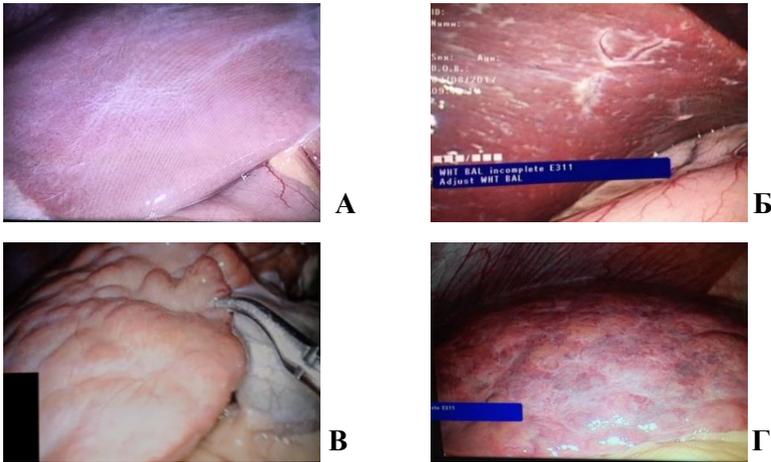


Рисунок 6 – Макроскопические изменения ткани печени у пациентов с ХБП: А – очаги соединительно–тканых втяжений; Б – очаги соединительно–тканых втяжений, единичная микронодулярная гиперплазия; В, Г – изменение размера, цвета печени, множественные очаги соединительно–тканых втяжений, микро- и макронодулярной гиперплазии

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.

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. Осложнений при проведении краевых резекций ткани печени не отмечалось. при присутствии участков ткани печени, потенциально опасных в плане возникновения кровотечения (наличие кровотокающих 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 7). 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.

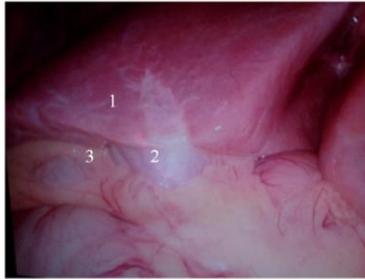


Рисунок 7 - К поверхности печени и желчного пузыря подпаян участок сальника и петля тонкого кишечника: 1 – поверхность печени; 2 - желчный пузырь; 3 - участок кишечника и сальника, спаянный с висцеральной поверхностью печени

Проведение пункционной биопсии занимало от 17 до 22 минут, в среднем – 19,4 [16,8; 20,2] минуты. 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 проведение пункции осложнилось развитием пневмоторакса вследствие повреждения легкого.

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.

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

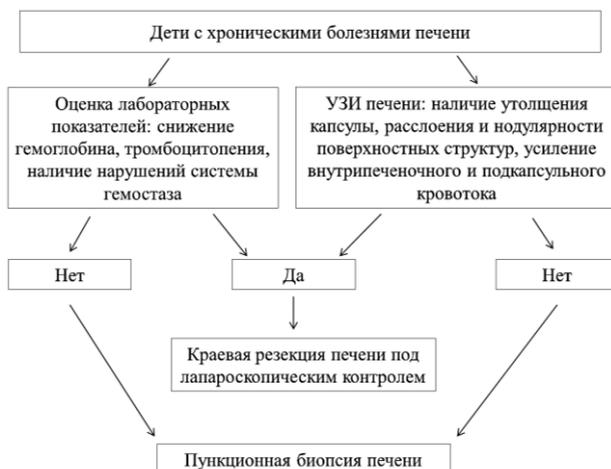


Рисунок 8 – Алгоритм выбора метода биопсии печени у детей с хроническими формами ее патологии

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

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-тканых 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 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Хроленко П.В., Яцык С.П., Дьяконова Е.Ю. Эффективность и безопасность эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020; 1: 40 – 44
6. 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. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 131-135
2020; 2: 131-135

Публикации в других изданиях:

1. Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Фисенко А.Н., Хроленко П.В., Дворяковский И.В., Куликов К.А., Туманова Е.Л.. Методы диагностики заболеваний печени у детей: современный взгляд. *Status Praesens. Педиатрия и неонатология*. 2019; 2(58): 75 – 78
2. Хроленко П.В., Дьяконова Е.Ю., Сурков А.Н., Гусев А.А., Бекин А.С. Лапароскопическая биопсия у детей с хроническими болезнями печени, осложненными развитием нарушений системы гемостаза. *Детская хирургия. Материалы VII всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология»*. 2019; 23 (IS4); 64.
3. Хроленко П. В., Дьяконова Е. Ю., Сурков А. Н., Туманова Е. Л., Прудникова Т. А., Гусев А.А., Катунина О. Р., Куликов К. А., Бекин А. С., Романова А. С. Современные возможности диагностики фиброза у детей. XX конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». 2018; 545
4. Хроленко П.В., Бекин А.С., Куликов К.А. Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении хронических заболеваний печени у детей. Материалы конференции «Педиатрические чтения. III конференция студентов и молодых ученых». 2017; 79

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИГ - аутоиммунный гепатит
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АТ - антитромбин
- ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГИС - гистологический индекс склероза\
- ИГА - индекс гистологической активности
- КТ – компьютерная томография
- МНО – Международное Нормализованное Отношение
- НАСГ - неалкогольный стеатогепатит
- ПБЦ - первичный билиарный цирроз
- ПСХ - первичный склерозирующий холангит
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФП – фиброз печени
- ХБП – хронические болезни печени
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- CD - Cluster of Differentiation