

П.В. Хроленко<sup>1</sup>, Е.Ю. Дьяконова<sup>1</sup>, А.Н. Сурков<sup>1</sup>, А.А. Гусев<sup>1</sup>, Т.А. Прудникова<sup>1</sup>,  
А.С. Бекин<sup>1</sup>, Е.А. Романова<sup>1</sup>, Е.А. Кулебина<sup>1</sup>, Е.Л. Туманова<sup>1, 2</sup>, К.А. Куликов<sup>1</sup>,  
И.В. Дворяковский<sup>1</sup>, Д.С. Русинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Современные возможности эндохирургической биопсии у детей с хроническими болезнями печени\*

### Контактная информация:

Хроленко Полина Владимировна, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1Б, тел.: +7 (499) 134-06-12, e-mail: polinakhrolenko@gmail.com

Статья поступила: 29.03.2018 г., принята к печати: 28.06.2018 г.

Хронические болезни печени у детей представляют обширную, неоднородную по этиопатогенетическим признакам и клинической картине группу патологических состояний, неуклонно прогрессирующих с развитием цирроза и декомпенсацией печеночных функций, что в конечном итоге может потребовать ортотопической трансплантации. Несмотря на внедрение множества неинвазивных методов обследования, биопсия остается ключевым методом диагностики гистопатологических изменений печени. В статье отражены современные представления об эффективности и безопасности различных методов биопсии печени у детей. Приведены данные сравнительного анализа информативности гепатобиоптатов, полученных посредством различных методик пункции (чрескожной, трансъюглярной, лапароскопической).

**Ключевые слова:** дети, хронические болезни печени, биопсия, диагностика, безопасность.

(Для цитирования: 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; 15 (3): 238–248. doi: 10.15690/pf.v15i3.1904)

### ВВЕДЕНИЕ

Хронические болезни печени (ХБП) — обобщающее название обширной, неоднородной по этиопатогенетическим признакам и клинической картине группы патологических состояний, быстро прогрессирующих с развитием цирроза и декомпенсацией функций печени

[1–3]. От своевременной верификации диагноза и определения стадии процесса зависят эффективность терапии и качество жизни пациентов. Несмотря на внедрение множества неинвазивных диагностических методов обследования, биопсия остается ключевым методом диагностики гистопатологических изменений печени [4, 5].

Polina V. Khrolenko<sup>1</sup>, Elena Y. Dyakonova<sup>1</sup>, Andrej N. Surkov<sup>1</sup>, Aleksej A. Gusev<sup>1</sup>, Tat'yana A. Prudnikova<sup>1</sup>, Aleksandr S. Bekin<sup>1</sup>, Ekaterina A. Romanova<sup>1</sup>, Elena A. Kulebina<sup>1</sup>, Elena L. Tumanova<sup>1, 2</sup>, Kirill A. Kulikov<sup>1</sup>, Igor' V. Dvoryakovskij<sup>1</sup>, Dina S. Rusinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Russian Federation

## Modern Possibilities of Endosurgical Biopsy in Children with Chronic Liver Diseases

Chronic liver diseases in children are a group of pathological conditions which varies greatly in etiopathogenetic features heterogeneity and clinical picture, tends to progress if associated with cirrhosis and decompensate hepatic functions consequently following by orthotopic transplantation. Despite the introduction of many non-invasive methods of examination, biopsy continues to be a standard in the diagnosis of histopathological changes in liver tissue. The article reflects modern ideas about the efficacy and safety of various methods of liver biopsy in children. Comparative analysis results on the informative value of hepatobiopsates obtained by various puncture techniques are provided.

**Key words:** chronic liver diseases, liver biopsy, children.

(For citation: Khrolenko Polina V., Dyakonova Elena Y., Surkov Andrej N., Gusev Aleksej A., Prudnikova Tat'yana A., Bekin Aleksandr S., Romanova Ekaterina A., Kulebina Elena A., Tumanova Elena L., Kulikov Kirill A., Dvoryakovskij Igor' V., Rusinova Dina S. Modern Possibilities of Endosurgical Biopsy in Children with Chronic Liver Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 238–248. doi: 10.15690/pf.v15i3.1904)

\* В тексте использованы фрагменты рукописи, опубликованной соавторами настоящей статьи ранее: Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Кучеренко А.Г., Туманова Е.Л. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(2):31–35.

Подробный анализ литературных источников с точки зрения вариабельности патоморфологических проявлений при различных ХБП позволяет сделать вывод о неоднозначности требований относительно размеров биоптата в зависимости от этиологии поражения печени. Недостаточное количество, а в отдельных случаях и низкое качество биопсийного материала ставят вопрос о целесообразности проведения чрескожных пункций печени у детей [1, 6, 7]. Трансвенозный доступ в педиатрической практике применяют редко ввиду малого диаметра сосудов [8]. Альтернативным методом получения образца печеночной ткани может являться лапароскопическая биопсия, проведение которой позволяет получить биоптат необходимого для полноценной оценки патологических изменений размера из наиболее измененных участков паренхимы. Одно из главных преимуществ биопсии печени под лапароскопическим контролем — возможность предварительной ревизии органов брюшной полости с оценкой состояния кишечника, что особенно актуально в случаях аутоиммунных поражений печени, часто ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника [9].

Необходимо учитывать, что выполнение инвазивных манипуляций у пациентов с ХБП сопряжено с повышенным риском развития осложнений. Возможность проведения пункционной биопсии ограничивается широким спектром противопоказаний, включающим нарушения системы гемостаза, асцит и др. Краевая резекция гепатобиоптата под лапароскопическим контролем позволяет избежать развития осложнений, обусловленных наличием коагулопатий, а возможность ультразвуковой коагуляции под визуальным контролем обеспечивает быструю остановку кровотечения [10].

Таким образом, 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.

## ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

Первые научные гипотезы о практической значимости и методике проведения биопсии печени встречаются в работах французского врача A. Vernois, датированных 1844 г. [10]. Немецкий клиницист и патолог F. Frerichs в своей монографии «О диабете» подробно описал биопсию печени, успешно проведенную P. Ehrlich в 1884 г. [11]. В 1895 г. результаты морфологического исследования серий гепатобиоптатов были опубликованы L. Lucatello. Данные о первой пункционной биопсии печени и селезенки, выполненной F. Schupfer, датированы 1907 г. Дальнейшее развитие методик биопсии связано с процессом модификации биопсийных игл, что было отражено в работах A. Josefson (1920 г.), A. Bingel (1923 г.), J. Olivet (1926 г.). В 1957 г. G. Menghini была разработана методика, благодаря которой стало возможным проведение пункции печени за гораздо более короткий промежуток времени. Метод, названный им «односекундной пункционной биопсией», получил высокую оценку и широкое распространение. Параллельно с продолжающимся успешным внедрением новых и модификаций уже разработанных способов биопсии печени совершенствовались и визуализационные методы обследования, что дало возможность выполнять пункцию под контролем ультразвукового исследования и компью-

терной томографии в режиме реального времени. Это позволило снизить вероятность повреждения крупных сосудов и расположенных рядом органов [10, 12]. В 1976 г. J. Naaga и R. Alfidì впервые провели прицельную пункционную биопсию очагового поражения печени под контролем компьютерной томографии [13]. 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 [14]. 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 [10].

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. [9], 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) [10]. О возможности проведения биопсии печени через бедренную вену впервые сообщил M. Mewissen в 1988 г. Некоторые исследователи считают трансфеморальный доступ более безопасным и эффективным [15]. 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 (трансвенозная и лапароскопическая биопсия) [16].

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 [9]. Сведения о результатах первых лапароскопических краевых резекций печени, получивших широкое распространение в хирургической практике, датированы 1992 г. и принадлежат M. Gagner [9].

## МЕТОДЫ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

### Пункционная биопсия

Пункционная биопсия печени — быстрый и относительно несложный с технической точки зрения способ получения образца ткани, имеющий в то же время ряд существенных потенциальных недостатков, таких как высокий риск развития осложнений (внутрибрюшное и внутривенное кровотечение, пневмо- и гемоторакс, желчный перитонит) и малый размер получаемого гепатобиоптата [17–19]. Пункционная биопсия печени выполняется с помощью аспирационных (Menghini, Jamshidi, Klatskin) и режущих (Tru-cut, Vim-Silverman) игл. При этом качество извлеченного гепатобиоптата может быть разным [20]. Так, согласно оценке G. Kalambokis с соавт. (2007), пунктаты, полученные с помощью игл Tru-cut в сравнении с иглами Menghini, больше по длине, менее фрагментированы и более информативны [21].

Результаты экспериментального исследования безопасности и игл для аспирационной биопсии печени, проведенного В. Ившиным и соавт. (2009), свидетельствуют,

что применение в клинической практике тонких (0,8 мм) игл на этапе введения в паренхиму печени потенциально более опасно в плане развития разрыва паренхимы печени [22]. Наибольший риск имеется при пункции поверхностно расположенных образований. Введение тонкой иглы в паренхиму печени, взятие биопсийного материала, удаление иглы из паренхимы печени необходимо выполнять быстро и заканчивать процедуру до первого дыхательного движения больного. Применение игл среднего и крупного диаметра менее опасно в плане разрыва паренхимы органа, поэтому биопсия может продолжаться дольше. Для снижения риска кровотечения выведение игл среднего и большого диаметра возможно в 2 этапа: сначала из очагового образования в паренхиму печени, а через несколько минут — полностью. Задержка иглы в паренхиме печени на фоне неглубокого дыхания способствует тромбированию пункционного канала, однако риск разрыва паренхимы невелик [22].

В настоящее время пункционная биопсия печени проводится под ультразвуковым контролем [23, 24]. После определения места пункции между передней и средней подмышечными линиями в области VIII–IX межреберья производится надрез кожи, через который на высоте выдоха пункционную иглу проводят через подкожную жировую клетчатку и межреберные мышцы. Далее в зависимости от модификации используемой иглы либо посредством создания вакуума с последующим введением иглы в паренхиму и аспирации ткани печени, либо путем срезания столбика ткани с введением иглы на глубину 3–4 см полученный биоптат извлекают. При значительно увеличенных размерах печени проведение пункции возможно также через переднюю брюшную стенку [20].

В работе А. Зубова (2006), проанализировавшего результаты 864 чрескожных пункционных вмешательств на печени, выполненных под контролем ультразвука и компьютерной томографии с использованием цифровой рентгенографии, описаны подходы к выбору оптимального способа лучевой визуализации [25]. Применение средств визуализации должно проводиться на 3 этапах — оценки зоны интереса, навигации вмешательства, контроля осложнений и эффективности лечения. Определено, что ведущий метод ассистирования вмешательства при ХБП — ультразвуковое исследование, однако его применение может быть ограничено трудностями визуализации некоторых объектов. При очаговых поражениях печени и патологии желчевыводящей системы наиболее эффективно сочетанное применение эхографии, компьютерной томографии и рентгенографии на разных этапах выполнения диагностической или лечебной минимально инвазивной процедуры [25]. N. Sainani и соавт. (2014) также указывают на целесообразность применения компьютерной томографии при пункциях печени [26].

### Трансвенозная биопсия

Трансвенозная биопсия печени — методика, имеющая преимущество в виде малой инвазивности манипуляции, но редко используемая в педиатрической практике по причине малого диаметра соответствующих сосудов. При проведении биопсии печени трансъюгулярным/трансфеморальным доступом иглу проводят в одну из печеночных вен с дальнейшей пункцией печеночной ткани через стенку сосуда, вследствие чего снижается вероятность развития гематологических осложнений (внутрибрюшное и внутрипеченочное кровотечение) [9, 27]. L. Jeffers и соавт. (2007) сообщают, что при прове-

дении биопсий посредством трансъюгулярного доступа повышается достоверность оценки гистопатологических изменений печени и тем самым снижается риск диагностических ошибок [28]. С другой стороны, исследование E. Cholongitas и соавт. (2006) показало одинаковую информативность биоптатов, полученных как чрескожно, так и трансъюгулярно [29].

### Лапароскопическая биопсия

Лапароскопическая биопсия печени — хотя и более затратный с технической и материальной точки зрения способ получения гистологического материала, но позволяет получить высокоинформативный биоптат, а также визуально оценить состояние печени и предупредить развитие таких грозных осложнений, как кровотечение и нарушение целостности других органов [10, 30, 31].

При проведении лапароскопической биопсии печени под эндотрахеальным наркозом, в положении ребенка на спине, после установки троакаров и наложения карбоксиперитонеума проводят осмотр брюшной полости, сальника, петель кишечника. Осматривают правую долю печени, желчный пузырь, круглую и серповидную связки, двенадцатиперстную кишку. Следующим этапом проводят осмотр левой доли печени, селезенки, желудка. В последнюю очередь оценивают состояние органов малого таза (толстой кишки, аппендикса, матки, фаллопиевых труб и яичников, грыжевых отверстий) [32]. Прицельного внимания требуют сосуды большого сальника, серозной оболочки желудка и париетальной брюшины, круглой и серповидной связок, расширение и извитой характер которых служат признаками развития портальной гипертензии. Наиболее заметные коллатеральные пути кровотока, формирующиеся на более поздних стадиях ХБП, визуализируются в диафрагмально-ободочной связке, круглой и серповидной связках с прогрессивной реканализацией пупочной и параумбиликальных вен. Проведение эксплоративной лапароскопии должно включать оценку макроскопических характеристик печени и селезенки: размера, цвета, поверхности капсулы, сосудистого рисунка, однородности структуры [10]. Далее в зависимости от выбранной методики проводят пункцию органа при помощи аспирирующей/режущей иглы либо краевую резекцию фрагмента печени ультразвуковым скальпелем (рис. 1). При этом следует учитывать, что в печени имеются участки, в которых проведение биопсии предпочтительно по причине наименьшего риска развития осложнения (рис. 2).

К преимуществу биопсии под лапароскопическим контролем следует отнести возможность получения фрагмента из наиболее измененных участков печени, оптимального по характеристикам для всех необходимых методов обследования (морфологический, вирусологический, иммуногистохимический) [33–35].

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Гистологическое исследование гепатопунктата включает анализ серии ультратонких срезов методом световой микроскопии [36, 37]. Для адекватной оценки степени выраженности фибротических процессов в печени необходимы специальные окраски препаратов, позволяющие определить разные типы соединительной ткани в биоптате. Коллагеновые волокна окрашиваются пикрофуксином по методу Ван-Гизона, а также трихромовым способом Маллори в различных модификациях; эластические волокна — фуксилином по Харту



**Рис. 1.** Лапароскопическая биопсия печени (собственное наблюдение)

**Fig. 1.** Laparoscopic liver biopsy (author's observation)

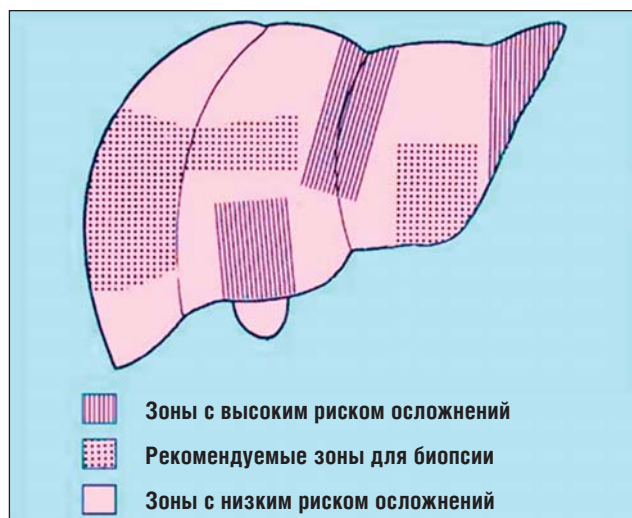


*Примечание.* Краевая резекция фрагмента печени выполняется ультразвуковым скальпелем.

*Note.* Wedge liver resection is performed by an ultrasonic scalpel.

**Рис. 2.** Участки печени с различным риском развития осложнений при проведении биопсии

**Fig. 2.** Liver sites with different risk of complications during biopsy



*Примечание.* Адаптировано из [10].

*Note.* Adapted from [10].

или орсеином по Унна-Тенцеру; ретикулярные (аргиروفильные) волокна — путем импрегнации серебром по Футу. При оценке морфологических изменений в печени необходимо помнить о быстро наступающих в плохо фиксированном материале изменениях (толстые срезы, некачественная фиксация, переокрашивание, несоблюдение правил приготовления микропрепаратов), которые затрудняют интерпретацию гистологических находок и нередко приводят к гипердиагностике некрозов печени [38, 39]. Оценка морфологической степени воспалительной активности и стадии фиброза производится с помощью специально разработанных полуколичественных шкал — Knodell, Ishak, METAVIR, Desmet [40].

Иммуногистохимическое окрашивание — метод, основанный на выявлении какого-либо антигена на срезе ткани с помощью специфически с ним связывающихся меченых антител [41, 42]. В настоящее время визуализация

продукта реакции осуществляется с помощью ферментной метки (пероксидазы хрена), которая конъюгирована с молекулой антитела. При выявлении активности фермента в субстрат добавляют хромоген, который в процессе реакции фермент-субстрат образует цветной нерастворимый осадок, выпадающий в местах локализации антигена [41]. С момента первой публикации об использовании иммуногистопероксидазной техники, авторами которой были Р. Nakane и G. Pierce (1966) [43], произошло много изменений. В настоящее время используются методики с мечеными полимерами как на первичных антителах, так и на компонентах стрептавидин-биотиновых систем детекции, что решает проблему неспецифического окрашивания из-за наличия эндогенного биотина [44].

С помощью иммуногистохимических исследований изучают опухоли: в тканях выявляют  $\alpha$ -фетопротейн при гепатоцеллюлярной карциноме, цитokerатины с высокой молекулярной массой — при холангиокарциноме. Исследование на антиген, связанный с фактором VIII, применяют в диагностике ангиосаркомы и эпителиоидной гемангиоэндотелиомы. Лимфоциты, выделенные из образца ткани, можно изучить иммуногистохимическими методами с использованием моноклональных антител к различным поверхностным антигенам. Клетки Купфера хорошо визуализируются при иммуногистохимической окраске по экспрессии рецептора CD68. Срезы биоптатов печени могут быть окрашены иммуногистохимически с применением метода меченых полимеров с моноклональными антителами к  $\alpha$ -гладкомышечному актину — маркеру миофибробластов и гладкомышечных клеток, макрофагальному антигену — маркеру макрофагов и клеток Купфера, мембранному антигену CD34 — маркеру эндотелиальных и кровеносных стволовых клеток, а также антиапоптотическому белку Bcl-2, ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), цитokerатинам 7 и 19 — белкам промежуточных филаментов цитоскелета холангиоцитов [45].

Качество диагностики выраженности фиброза может быть повышено при сочетании гистологического, гистохимического, иммуногистохимического, электронно-микроскопического и морфометрического методов исследования [39]. При этом результаты микроскопического анализа пунктата печени должны сопоставляться с клинико-лабораторными данными, поскольку без такой связи объективная оценка морфологических изменений практически невозможна [46].

Количественная морфометрия с применением специфических окрасок препаратов ткани печени на волокна, входящие в состав фиброзной ткани, имеет более высокую чувствительность и лучше отражает динамику происходящих изменений, например при сравнении биоптатов печени до и после лечения у одного пациента [39]. Также широко используется фотоколориметрический метод, дающий возможность количественно оценивать фиброзные поля после морфологической окраски азаном [38]. 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 промежуточные времени [38]. К высокочувствительным методам относится спектрофотокориметрическое исследование с окраской образца ткани сириусом красным и использованием компьютерного анализатора, при котором можно оценить динамику отложения коллагеновых волокон в пределах портального тракта, например на фоне терапии [47]. Разработан также способ определения

распространенности фиброза в перипортальной зоне печеночной дольки путем вычисления коллагенового индекса и количественной оценки депозитов коллагена в пространствах Диссе [47]. Однако, такой количественный анализ образцов ткани затруднен из-за отсутствия адекватных стандартов сравнения. При сохранной структуре печени результаты достаточно надежны, но интерпретация их нередко затруднительна на стадии цирроза печени, когда неясно, какую часть печеночной паренхимы составляет фиброзная ткань [48].

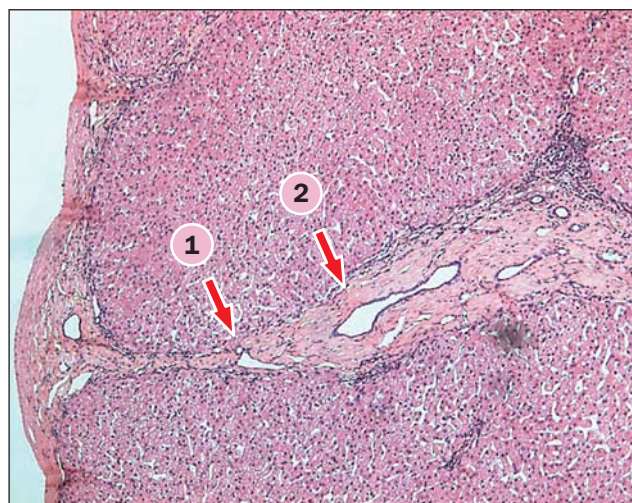
### ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Несмотря на широкое развитие инструментальных и лабораторных методов обследования, детям с ХБП для подтверждения предполагаемого диагноза, определения тактики лечения и коррекции проводимой терапии в большинстве случаев требуется морфологическое исследование. Однако, необходимо учитывать, что биопсия печени — это инвазивный метод, сопряженный с риском развития определенных осложнений, и у детей во всех случаях проводится под общим обезболиванием, ввиду чего непереносимым условием должно быть определение четких показаний и противопоказаний к ее выполнению.

Гистопатологические изменения у детей с ХБП наблюдаются в первую очередь при прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С [49, 50], а также аутоиммунных заболеваний, включающих в себя спектр иммуноопосредованных нарушений с поражением гепатоцитов и/или клеток желчных протоков, таких как аутоиммунные гепатиты (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [51, 52]. К типичным морфологическим признакам (рис. 3) при этих формах патологии следует отнести воспалительную лимфо- и плазмоцитарную инфильтрацию портальных трактов, нарушение архитектоники ткани

**Рис. 3.** Гистопатологическая картина печени при врожденном фиброзе печени у ребенка в возрасте 6 лет 11 мес (собственное наблюдение)

**Fig. 3.** Histopathological picture of the liver with congenital hepatic fibrosis in a child aged 6 years 11 months (author's observation)



**Примечание.** Соединительно-тканые септы (1), отходящие от капсулы печени, содержат кистозно расширенные желчные протоки (2). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .

**Note.** Connective tissue septa (1) extending from the liver capsule contain cystically dilated bile ducts (2). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$ .

печени — фиброзирование капсулы, расширение портальных трактов, наличие соединительнотканых септ, формирование «ложных долек» и деформация желчных протоков [7, 53]. Сочетанные гистопатологические изменения (overlap-синдром), включающие признаки, характерные как для ПБЦ, так и для ПСХ, АИГ, без адекватной терапии быстро прогрессируют до цирроза с развитием печеночной недостаточности. Распространенность АИГ в сочетании с ПБЦ составляет до 19% среди пациентов с АИГ и до 9% среди пациентов с ПБЦ [51]. Динамическое наблюдение с целью определения эффективности и возможности отмены проводимой терапии у данной категории пациентов также предполагает проведение морфологического исследования гепатобиоптатов [54].

Ряд заболеваний, сходных по клинической картине с вышеперечисленными нозологическими формами ХБП, включает все более часто встречающееся в педиатрической практике неалкогольное жировое поражение печени, развитие которого варьирует от стеатоза до стеатогепатита с риском фибротической трансформации печени [7]. При подозрении на возможное наличие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) ввиду отсутствия неинвазивных методов дифференциальной диагностики патологических изменений необходимо проведение биопсии печени [55]. Жировую дистрофию  $\geq 5\%$  гепатоцитов в исследуемом биоптате расценивают как неалкогольное жировое повреждение печени [56]. Совокупность признаков стеатоза, воспалительной активности и фибротических изменений ткани печени подтверждает диагноз НАСГ, наличие которого требует незамедлительного назначения соответствующей терапии [56].

Гистологическое исследование ткани печени при врожденном фиброзе (рис. 4) имеет принципиальное значение, поскольку при данной форме патологии клинико-лабораторные и инструментальные изменения могут быть идентичны таковым при циррозе, хотя тактика ведения пациентов и прогноз при этих двух состояниях совершенно разные [57].

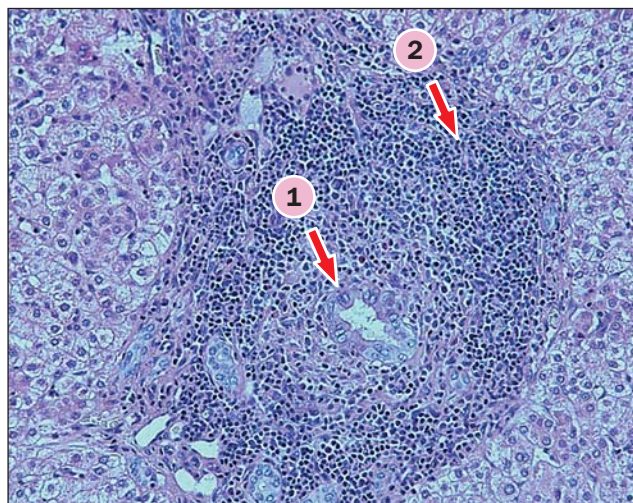
Необходимость морфологического исследования в оценке патологических изменений у детей с болезнью накопления спорна. В большинстве случаев диагноз основывается на данных клинико-лабораторного и молекулярно-генетического методов исследований [54]. Биопсия печени может быть методом выбора для подтверждения диагноза в случае неоднозначной клинической картины и невозможности провести дорогостоящую ДНК-диагностику. Роль морфологического анализа гепатобиоптата у детей с болезнью Вильсона–Коновалова заключается в количественном определении гепатоцеллюлярного количества меди в ткани печени (рис. 5). Содержание меди  $\geq 250$  мг/г сухого веса ткани печени — диагностический порог для верификации болезни Вильсона–Коновалова [7]. Необходимо учитывать, что точная оценка количественного содержания меди в ткани печени возможна при наличии гепатобиоптата достаточного размера (не менее 20 мм) [7].

Роль биопсии печени в диагностике наследственного гемохроматоза также остается предметом обсуждений. В подавляющем большинстве случаев биохимическое и генетическое тестирование позволяет объективизировать диагноз пациента. Однако, оценка выраженности фибротических изменений, а также необходимость исключения других хронических болезней печени, протекающих, например, с синдромом перегрузки железом, требуют проведения морфологического исследования у пациентов с гемохроматозом [7, 58].



**Рис. 4.** Гистопатологическая картина печени при I–II стадиях первичного билиарного цирроза у ребенка в возрасте 16 лет 9 мес (собственное наблюдение)

**Fig. 4.** Histopathological picture of the liver in a child aged 16 years 9 months with stage I-II primary biliary cirrhosis (author's observation)

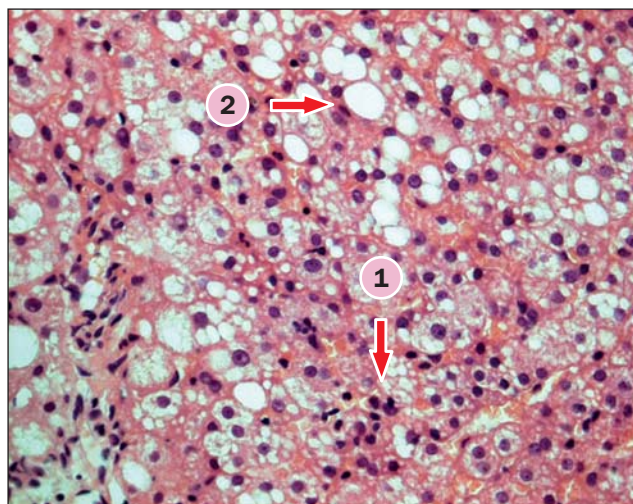


**Примечание.** В портальном тракте определяются желчные протоки неправильной формы с вакуолизированным эпителием и плохо различимой базальной мембраной (1). Протоки окружены инфильтратами округлой, фолликулоподобной формы из плазматических клеток и лимфоцитов (2). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

**Note.** In the portal triad, there are irregular bile ducts with vacuolated epithelium and poorly discernible basal lamina (1). The ducts are surrounded by infiltrates of a round, follicle-like shape of plasma cells and lymphocytes (2). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ .

**Рис. 5.** Гистопатологическая картина печени при болезни Вильсона у ребенка в возрасте 5 лет 5 мес (собственное наблюдение)

**Fig. 5.** Histopathological picture of the liver in a child aged 5 years 5 months with Wilson's disease (author's observation)

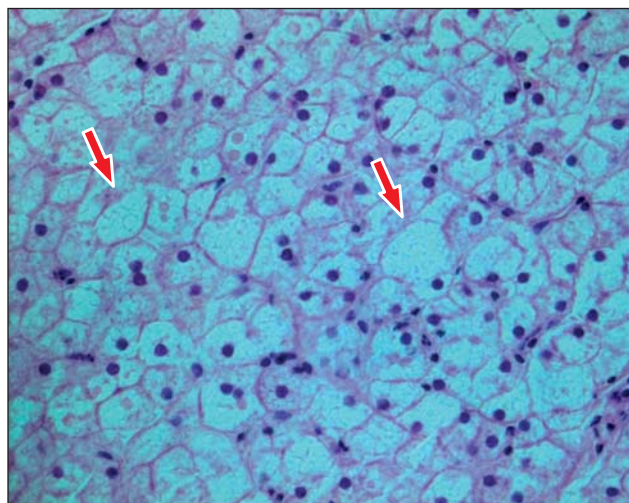


**Примечание.** Клетки воспалительного инфильтрата в периферических отделах дольки (1), мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (2). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

**Note.** Inflammatory infiltrate cells in the peripheral parts of the lobule (1), micro- and macrovesicular hepatic steatosis (2). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ .

**Рис. 6.** Гистопатологическая картина печени при гликогеновой болезни I типа у ребенка в возрасте 7 лет 2 мес (собственное наблюдение)

**Fig. 6.** Histopathological picture of the liver in a child aged 7 years 2 months with type I glycogen disease (author's observation)



**Примечание.** Гепатоциты вида «растительных клеток» (стрелки): оптически пустая цитоплазма, четко контурированная мембрана, оттесненные на периферию ядра. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

**Note.** Hepatocytes of the type 'plant cells' (arrows): optically empty cytoplasm, clearly contoured membrane, nuclei pushed back to the periphery. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ .

При болезнях накопления гликогена также в ряде случаев требуется проведение биопсии печеночной ткани, поскольку выраженность воспалительной активности и фибротических изменений предопределяет прогноз заболевания (рис. 6). Проводимая ШИК-реакция позволяет выявить депозиты гликогена в гепатоцитах [59].

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

Противопоказания к проведению биопсии печени варьируют в зависимости от выбранной методики получения гепатобиоптата. Возможность проведения чрескожной пункции ограничивается широким спектром противопоказаний, включающим нарушения системы гемостаза, наличие избыточной массы тела, асцита, портальной гипертензии в сочетании с выраженной цирротической трансформацией ткани печени [10]. 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 [10].

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОСТБИОПСИЙНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения при проведении биопсии печени встречаются достаточно редко, но в большинстве случаев представляют собой жизнеугрожающие состояния. Характер и частота встречаемости осложнений при проведении пункционной биопсии печени представлены в табл.

По данным литературы, причиной летальных исходов в основном является кровотечение, развившееся после биопсии [20]. Согласно результатам европейских исследователей, в 42% случаев возникших кровоте-

**Таблица.** Осложнения пункционной биопсии печени и частота их развития [20]

**Table.** Complications of puncture liver biopsy and frequency of their development [20]

Характер осложнения	Частота развития, %
Кровотечение:	
• внутрибрюшное	0,03–0,7
• внутрипеченочное и/или подкапсульное	0,059–2,3
• гемобилия	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

ний необходимо проведение гемотрансфузии. При этом риск геморрагических осложнений, требующих остановки кровотечения, зависит от стадии патологического процесса. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом или АИГ с фиброзом он составляет 24%, а при циррозе достигает 60% [56]. В. Ивашкин и Ч. Павлов (2006) отмечают, что 61% осложнений возникают в первые 2 ч после проведения биопсии, 82% — в течение 10 ч, 96% — в течение суток [60]. М. Sehmbhi и соавт. (2015), выполнив 570 биопсий (330 — трансюгулярных, 240 — пункционных), показали, что общая частота послеоперационных осложнений составила 5,6% (больших — 1,4%, малых — 4,2%), при этом разницы в зависимости от методики выявлено не было, хотя нарушение техники выполнения манипуляции имело место только при трансюгулярном доступе [61]. S. Tulin-Silver и соавт. (2018) по результатам обследования 159 детей показали, что доля осложнений после проведения трансюгулярных и пункционных биопсий составляет 2,6 и 3,3% соответственно [62].

М. Rad с соавт. (2016) провели трансюгулярные биопсии печени 24 пациентам, имевшим различные проявления ХБП — коагулопатию, тромбоцитопению, асцит. Послеоперационные осложнения отсутствовали у 37,5% больных, боль в верхнем правом квадранте живота ощущали 33,3% пациентов, диффузную абдоминальную боль — 4,2%, попадание контрастного вещества под капсулу печени отмечалось также у 4,2% обследованных. В то же время 83% биоптатов были пригодны для гистологического исследования, среднее число портальных трактов составило  $6,75 \pm 2,95$  [63]. В исследовании В. Kis и соавт. (2013), выполнивших 166 биопсий с использованием трансюгулярного доступа, техника проведения пункции была верной в 98,8%, а пригодными для гистологического исследования оказались 95,7% образцов ткани. Большие осложнения были зафиксированы в 1,8% случаев, включая 1 летальный исход [64]. По данным G. Kalambokis и соавт. (2007), малые и большие осложнения при трансюгулярных биопсиях отмечаются в 6,5 и 0,56% случаев соответственно. Отдельно отмечено, что риск их возрастает у детей, но не связан с повторными пассажами иглы. У взрослых летальный исход зафиксирован в 0,09% (от кровотечения — 0,06%, от желудочно-вой аритмии — 0,03%) [21].

Н. Kader и соавт. (2003) обследовали 58 детей с ХБП в возрасте  $11,1 \pm 7,6$  лет. Зону интереса чрескожной биопсии сначала определял врач на основании физического осмотра и анатомических ориентиров, затем проводилось ультразвуковое исследование выбранной области, которое позволило выявить потенциальные осложнения: возможность травмирования диафрагмы — 27%, перфорирование кишечника — 13%, разрыв почки — 7%, повреждение крупных сосудов — 7%. Таким образом, полученные результаты ультразвукового исследования позволили изменить место предполагаемой пункции в 25% случаев, что снизило риск послеоперационных осложнений до 1,7% [65].

М. Baig и W. Javed (2015) регистрировали только незначительные боли в области пункции, проводимой под местной анестезией у взрослых пациентов [66].

### ПРОБЛЕМЫ ИНФОРМАТИВНОСТИ БИОПТАТОВ ПЕЧЕНИ

Вопрос о вариабельности морфологических изменений в зависимости от размера гепатобиоптата начал активно обсуждаться уже с 1970-х годов [67, 68]. В. Maharaj и соавт. (1986) предлагали одномоментно получать 3 образца печеночной ткани ввиду риска гиподиагностики патологических изменений на основании исследования только одного гепатобиоптата [69].

Важно знать, что при проведении чрескожной биопсии печени возможны так называемые ошибки попадания, связанные с прохождением иглы через участки, не отражающие общую морфологическую картину печени, или с получением образца ткани малого размера (менее 10 мм) с недостаточным количеством портальных трактов [70]. Также в пунктате могут быть обнаружены лишь единичные скопления из гепатоцитов без компонентов матрикса или вовсе отсутствовать элементы печеночной ткани, что делает гистологический материал непригодным для исследования.

Вопрос о стандарте размера биоптата на сегодняшний день остается дискуссионным. Например, G. Colloredo и соавт. (2003) информативным считают биоптат длиной не менее 15 мм, содержащий не менее 3–4 портальных трактов [6].

Поскольку пункционная биопсия проводится тонкой иглой, иногда трудно диагностировать цирроз: например, при наличии регенераторных узлов диаметром более 3 мм и их неравномерном распределении. В таких случаях в биоптате могут обнаруживаться незначительные фибротические изменения, нормальные печеночные дольки, а также отдельно лежащие соединительно-тканые волокна. Фиброзная ткань труднее втягивается в биопсийную иглу, и поэтому в пунктате может быть представлена в недостаточном количестве. Таким образом, отсутствие признаков патологического процесса в гепатобиоптате не исключает его наличия у пациента [6, 71]. Е. Cholongitas и соавт. (2006) указывают, что идеальным для гистологических исследований является биоптат, имеющий длину 20–25 мм. Проведя систематический обзор имеющихся источников, они установили, что при пункционной биопсии длина пунктата в среднем составляет  $17,7 \pm 5,8$  мм, а число портальных трактов —  $7,5 \pm 3,4$ , при трансюгулярной —  $13,5 \pm 4,5$  мм и  $6,8 \pm 3,2$  соответственно [72]. Р. Bedossa и соавт. (2003) считают, что длина биоптата должна составлять не менее 25 мм, что позволяет верно интерпретировать гистопатологические изменения у 75% пациентов [73]. По мнению G. Kalambokis 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 [21].

I. Sporea и соавт. (2012), проанализировав 133 биоптата печени, полученных модифицированными иглами Mengini с диаметрами 1,6 и 1,4 мм, показали, что фрагменты, взятые с применением иглы большего диаметра, содержат значимо большее число портальных трактов, чем при использовании иглы меньшего диаметра —  $24,5 \pm 10,6$  против  $20,8 \pm 8,6$  ( $p=0,003$ ) [74].

Доказано, что одномоментное получение нескольких образцов ткани печени при проведении биопсии повышает информативность и точность морфологического исследования. V. Ratziu и соавт. (2007) установили, что разночтения на 1 стадию фиброза при анализе парных биоптатов от одних и тех же пациентов имели место в 41% случаев, а признаки НАСГ могли бы быть пропущены у 24% больных, если бы исследовался только один гепатопунктат. На основании результатов исследования авторы сделали заключение о выраженной неоднородности поражения печени при НАСГ, в связи с чем имеется существенный риск диагностических ошибок [75]. I. Siddique и соавт. (2003) выявили разницу в 1 стадию фиброза по шкале Knodell при парном сравнении биоптатов у 34,5% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [76]. R. Olsson и соавт. (1995), проанализировав 112 гепатобиоптатов (56 пар) пациентов с ПСХ, также отмечают высокую долю разночтений результатов на 1 стадию фиброза, но в 11% случаев — более чем на 1 стадию (7%, если длина биоптата более 20 мм). При этом цирроз был пропущен в 37% случаев [77]. R. Vuppalanchi и соавт. (2009) выявили факт разной интерпретации выраженности гистопатологических изменений при повторном исследовании тех же биоптатов одним морфологом. В то же время доказана более высокая информативность одновременного исследования трех образцов ткани печени от одного пациента по сравнению с двумя в плане корректности верификации стеатоза, воспаления и фиброза. Также авторами была получена зависимость верификации НАСГ от длины биоптата [78]. Действительно, качество диагностики возрастает до 80–100% при исследовании сразу трех биоптатов, полученных одновременно из разных участков печени [79, 80]. В то же время повторные пассажи иглы через паренхиму увеличивают степень травматизации органа и тем самым приводят к возрастанию риска геморрагических осложнений [36]. Риск очень высок после одномоментного взятия более трех столбиков ткани [81].

При оценке гистологического материала следует также учитывать способ получения гепатобиоптата. В случае проведения пункции прохождения биопсийной иглы через плотную фиброзированную паренхиму может приводить к фрагментации и лишь частичному извлечению ткани печени, что в ряде случаев становится причиной неадекватной оценки гистологического индекса склероза [82]. Также необходимо учитывать особенности мате-

риала, полученного при краевой резекции фрагмента печени: отсутствие участка глиссоновой капсулы может исказить представление о степени выраженности соединительной ткани при оценке биоптатов [82].

Следует также иметь в виду, что при некоторых формах ХБП помимо рутинного морфологического исследования ткани печени требуется проведение дополнительных методик (вирусологическое, иммуногистохимическое, электронно-микроскопическое исследование). В этом случае для адекватной оценки требуется значительно больший объем гистологического материала. Данное обстоятельство необходимо учитывать при выборе метода получения гепатобиоптата, так как увеличение числа пункций повышает вероятность развития осложнений [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическое исследование на сегодняшний день — это основной метод оценки выраженности патологических изменений в ткани печени. Однако вопрос о способе получения гепатобиоптата остается открытым. Проведение пункции сопряжено с различными трудностями, начиная от техники выполнения самого вмешательства и заканчивая всеми тонкостями морфологического исследования, от которых зависит верная интерпретация диагноза. Представляется, что краевая резекция печени под лапароскопическим контролем ввиду своей высокой информативности и возможности предотвращения жизнеугрожающих осложнений может шире применяться в педиатрической практике, однако необходимы дальнейшие исследования безопасности этого метода и, соответственно, целесообразности его проведения у детей с ХБП.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ORCID

**П.В. Хроленко**

<http://orcid.org/0000-0001-9814-6275>

**Е.Ю. Дьяконова**

<https://orcid.org/0000-0002-8563-6002>

**А.Н. Сурков**

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

**А.А. Гусев**

<https://orcid.org/0000-0002-2029-7820>

**А.С. Бекин**

<http://orcid.org/0000-0002-5900-1812>

**Е.А. Романова**

<https://orcid.org/0000-0003-1260-180X>

**Е.Л. Туманова**

<https://orcid.org/0000-0002-6193-9834>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Noursbaum JB, Cadranell JF, Bonnemaïson G, et al. [Clinical practice guidelines on the use of liver biopsy. (In French).] *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(10):848–878.
2. Патлузов 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 — С. 53–56.

- [Patlusev YeP, Borzunov VM, Kuznetsov PL, Chernov VS. Comparative characteristics of invasive and noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis. *Meditinskii vestnik MVD*. 2014;(3):53–56. (In Russ).]
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 гастроэнтероло-*



- гии, гепатологии. — 2014. — №1 — С. 31–36. [Beloborodova YeV, Beloborodova EI, Purluk IL, Kalacheva TP. State of the liver at chronic hepatitis of various etiology (according to data of morphological study of liver biopsy specimens). *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2014;(1):31–36. (In Russ).]
4. Pokorska-Spiwak M, Kowalik-Mikolajewska B, Aniszewska M, et al. Is liver biopsy still needed in children with chronic viral hepatitis? *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12141–12149. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.12141.
  5. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2017. — Т.26. — №1 — С. 54–58. [Tsimmerman YaS. Fibroz pecheni: patogenez, metody diagnostiki, perspektivy lecheniya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(1):54–58. (In Russ).]
  6. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leonardo 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. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00191-0.
  7. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(4):250–262. doi: 10.1097/PAP.0b013e31825c6a20.
  8. Behrens G, Ferral H. Transjugular liver biopsy. *Semin Intervent Radiol*. 2012;29(2):111–117. doi: 10.1055/S-0032-1312572.
  9. Gagner M, Rogula T, Selzer D. Laparoscopic liver resection: benefits and controversies. *Surg Clin North Am*. 2004;84(2):451–462. doi: 10.1016/j.suc.2003.11.002.
  10. Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology textbook and atlas*. 3rd ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008. 937 p. doi: 10.1007/978-3-540-76839-5.
  11. Sherlock S. Needle biopsy of the liver: a review. *J Clin Pathology*. 1962;15(4):291–304. doi: 10.1136/jcp.15.4.291.
  12. Parekh PJ, Majithia R, Diehl DL, Baron TH. Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy. *Endosc Ultrasound*. 2015;4(2):85–91. doi: 10.4103/2303-9027.156711.
  13. Haaga JR, Alfid R. Precise biopsy localization by computer tomography. *Radiology*. 1976;118(3):603–607. doi: 10.1148/118.3.603.
  14. Greiner L, Franken Fh. [Sonographically assisted liver biopsy — replacement for blind needle biopsy? (In German).] *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1983;108(10):368–372. doi: 10.1055/S-2008-1069559.
  15. Lipchik E, Cohen E, Mewissen M. Transvenous liver biopsy in critically ill patients: adequacy of tissue samples. *Radiology*. 1991;181(2):497–499. doi: 10.1148/radiology.181.2.1924794.
  16. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, et al. Transjugular liver biopsy: indications, technique and results. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(1):11–15. doi: 10.1016/j.diii.2013.08.009.
  17. Mizuguchi E, editor. *Liver biopsy in modern medicine*. InTech; 2011. 378 p. doi: 10.5772/19383.
  18. Сотниченко Б.А., Алейникова Е.В., Маркелова Е.В. Чрескожная пункционная биопсия печени в диагностике хронических вирусных гепатитов // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2008. — Т.13. — №1 — С. 94–101. [Sotnichenko BA, Aleynikova EV, Markelova EV. Percutaneous biopsy in diagnostics of chronic viral hepatitis. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2008;13(1):94–101. (In Russ).]
  19. Орловский Д.В., Ошмянская Н.Ю., Недзвецкая Н.В. Место пункционной биопсии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени // *Гастроэнтерология*. — 2013. — Т.48. — №2 — С. 47–52. [Orlovsky DV, Oshmyanskaya NYu, Nedzvetskaya NV. Place of needle biopsy in the diagnosis of chronic diffuse liver diseases. *Gastroenterology*. 2013;48(2):47–52. (In Russ).]
  20. Ingram K. Diagnostic liver biopsy technique [Internet]. Medscape — 2017 [2018 Jun 09] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1819437-overview>.
  21. 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. doi: 10.1016/j.jhep.2007.05.001.
  22. 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. — Т.16. — №4 — С. 178–182. [Ivshin VG, Larin SA, Andreev YuG. The Benchmark analysis to safety and efficiency of the needle for aspirating biopsies of liver. Experimental study. *Journal of new medical technologies*. 2009;16(4):178–182. (In Russ).]
  23. 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 — С. 41–42. [Ashmarina EA, Yemelyanova NB, Haydukova IV, Peretyachenko EA. The place of fine-needle biopsies under the control of ultrasonic navigation in differential diagnostics of formations of the liver. *Vestnik Chelyabinskoi oblastnoi klinicheskoi bol'nitsy*. 2016;(4):41–42. (In Russ).]
  24. Рекомендации НОГР. Технология проведения пункционной биопсии печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2009. — №5 — С. 140–144. [Rekomendatsii NOGR. Tekhnologiya provedeniya punktsionnoi biopsii pecheni. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;(5):140–144. (In Russ).]
  25. Зубов А.Д. Выбор метода лучевой визуализации при чрескожных пункционных вмешательствах на печени // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. — 2006. — Т.7. — №2 — С. 172–174. [Zubov AD. Vybora metoda luchevoi vizualizatsii pri chreskoznykh punktsionnykh vmeshatel'stvakh na pecheni. *Bulletin of urgent and recovery medicine*. 2006;7(2):172–174. (In Russ).]
  26. Sainani NI, Schlett CL, Hahn PF, et al. Computed tomography-guided percutaneous biopsy of isoattenuating focal liver lesions. *Abdom Imaging*. 2014;39(3):633–644. doi: 10.1007/s00261-014-0089-x.
  27. Cholongitas E, Burroughs AK. Liver: transjugular liver biopsy yields high-quality samples. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(9):491–492. doi: 10.1038/nrgastro.2012.146.
  28. Jeffers LJ, Cortes RA, Bejarano PA, et al. Prospective evaluation of fibrospect II for fibrosis detection in Hepatitis C and B patients undergoing laparoscopic biopsy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(5):367–376.
  29. 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. doi: 10.1136/gut.2005.090415.
  30. Пряхин А.Н. Высокоинтенсивное лазерное излучение в лапароскопической гепатобилиарной хирургии // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2006. — Т.11. — №4 — С. 28–37. [Pryakhin AN. High-intensive laser radiation in laparoscopic hepatobiliary surgery. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2006;11(4):28–37. (In Russ).]
  31. Пряхин А.Н. Инструменты для выполнения лапароскопических операций с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения // *Эндоскопическая хирургия*. — 2007. — Т.13. — №4 — С. 23–25. [Pryakhin AN. Instruments for laparoscopic operations with the use of high intensive laser radiation. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2007;13(4):23–25. (In Russ).]
  32. 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. doi: 10.1007/S00383-007-1976-9.
  33. 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. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.014.
  34. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg*. 2015;261(4):619–629. doi: 10.1097/SLA.0000000000001184.
  35. Nodarse-Pérez PO, Pérez-Menéndez R, Heredia-Andrade ED, et al. [Safety of reducing the recovery time after percutaneous and laparoscopic liver biopsy. (In Spanish).] *Cir Cir*. 2016;84(3):196–202. doi: 10.1016/j.circir.2015.09.006.
  36. Биопсия печени. Учебно-методическое пособие / Под ред. И.В. Маева. — М.; 2002. — 28 с. [Biopsiya pecheni. *Uchebno-metodicheskoe posobie*. Ed by I.V. Maev. Moscow; 2002. 28 p. (In Russ).]
  37. Мороз Е.А., Ротин Д.Л. Роль морфологического исследования в диагностике хронических заболеваний печени в XXI веке // *Эффективная фармакотерапия*. — 2014. — Спецвыпуск №2 — С. 60–62. [Moroz EA, Rotin DL. Rol' morfologicheskogo issledovaniya v diagnostike khronicheskikh zabolevanij pecheni v XXI veke. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;Suppl 2:60–62. (In Russ).]

38. Меркулов Г.А. Курс патологистохимической техники. — М.: Медгиз; 1956. — 261 с. [Merkulov GA. Kurs patologistokhimicheskoi tekhniki. Moscow: Medgiz; 1956. 261 p. (In Russ).]
39. Серов В.В., Лапish К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М.: Медицина; 1989. — 336 с. [Serov VV, Lapish K. Morfologicheskaya diagnostika zabolevaniy pecheni. Moscow: Meditsina; 1989. 336 p. (In Russ).]
40. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Шульпекова Ю.О., и др. Современные методы ранней диагностики фиброза печени // Клиническая медицина. — 2005. — Т.83. — №12 — С. 58–60. [Pavlov ChS, Zolotarevsky VB, Shulpeкова YuO, et al. Contemporary methods of early diagnostics of hepatic fibrosis. Klin Med (Mosk). 2005;83(12):58–60. (In Russ).]
41. Киясов А.П. Современные технологии морфологических исследований. Методическое пособие. — Казань; 2001. — 38 с. [Kiyasov AP. Sovremennyye tekhnologii morfologicheskikh issledovaniy. Metodicheskoe posobie. Kazan; 2001. 38 p. (In Russ).]
42. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство / Пер. с нем. — М.; 1999. — 432 с. [Mayer KP. Hepatitis and consequences of hepatitis: practical guidance. Transl. from German. Moscow; 1999. 432 p. (In Russ).]
43. Nakane PK, Pierce GB Jr. Enzyme labeled antibodies: preparations and applications for the localization of antigens. J Histochem Cytochem. 1966;14(12):929–931. doi: 10.1177/14.12.929.
44. 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. — Т.142. — №12 — С. 681–686. [Nepomnyashchikh GI, Aidagulova SV, Nepomnyashchikh DL, et al. Ultrastructural and immunohistochemical study of hepatic stellate cells over the course of infectious viral fibrosis and cirrhosis of the liver. Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2006;142(12):681–686. (In Russ).]
45. 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. — Т.7. — №3 — С. 34–36. [Burganova GR, Abdulkhakov SR, Gumerova AA, et al. Changes of the inflammatory activity and fibrosis in patients with alcoholic liver cirrhosis after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Cellular transplantology and tissue engineering. 2012;7(3):34–36. (In Russ).]
46. Хронические вирусные гепатиты в детском возрасте: критерии дифференциального диагноза и терапии. Пособие для врачей / Под ред. В.В. Ивановой, Б.С. Каганова. — М.; 2007. — 32 с. [Khronicheskie virusnye gepatity v detskom vozraste: kriterii differentsial'nogo diagnoza i terapii. Posobie dlya vrachei. Ed by V.V. Ivanova, B.S. Kaganov. Moscow; 2007. 32 p. (In Russ).]
47. 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. — Т.16. — №1 — С. 20–29. [Pavlov ChS, Zolotarevsky VB, Tomkevich MS, et al. An option of reversible development of liver cirrhosis (clinical and pathogenetic prerequisites). Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2006;16(1):20–29. (In Russ).]
48. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.; 1999. — 864 с. [Sherlok Sh, Duli J. Diseases of the liver and biliary system. Transl from English. Ed by Z.G. Aprosina, N.A. Mukhin. Moscow; 1999. 864 p. (In Russ).]
49. 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. — Т.59. — №1 — С. 66–70. [Stepanov YuM, Haidar YuA, Didenko VI, et al. Microstructural changes in hepatocytes against a background of liver fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases. Gastroenterology. 2016;59(1):66–70. (In Russ).]
50. 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. — Т.83. — №11 — С. 31–33. [Umbenova KT, Lazareva AS, Kiselevsky MV, et al. Specific features of lymphoid infiltration in liver biopsy in patients with chronic viral hepatitis B and C. Ter Arkh. 2011;83(11):31–33. (In Russ).]
51. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. Clin Liver Dis. 2015;19(1):81–97. doi: 10.1016/j.cld.2014.09.005.
52. Тюрин Е.Н., Горелов А.В., Сичинава И.В., и др. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигланулярного синдрома // Доктор.ру. — 2017. — №4 — С. 49–53. [Tyurina EN, Gorelov AV, Sichinava IV, et al. Autoimmunnyj gepatit u detej kak proyavlenie avtoimmunnogo poliglandulyarnogo sindroma. Doktor.ru. 2017;(4):49–53. (In Russ).]
53. Корниенко Е.А., Власов Н.Н., Чистякова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте // Педиатр. — 2013. — Т.4. — №4 — С. 33–43. [Kornienko EA, Vlasov NN, Chistyakova AV. Nonalcoholic fatty liver disease in childhood. Pediatr. 2013;4(4):33–43. (In Russ).]
54. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. Gut. 1999;45 Suppl 4:IV1–IV11. doi: 10.1136/gut.45.2008.iv1.
55. Kobylak N, Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver disease. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(3):159–169. doi: 10.2174/1574887109666141216102231.
56. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2017;37 Suppl 1:85–89. doi: 10.1111/liv.13301.
57. 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. — Т.3. — №2 — С. 35–41. [Surkov AN, Gundobina OS, Lozovator AL, et al. A course of the rare form of congenital hepatic fibrosis in children after portacaval shunting. Pediatric diagnostics. 2011;3(2):35–41. (In Russ).]
58. Еремина Е.Ю. Гемохроматоз // Практическая медицина. — 2015. — №7 — С. 40–44. [Eremina EYu. Hemochromatosis. Prakticheskaya meditsina. 2015;(7):40–44. (In Russ).]
59. 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. — Т.12. — №6 — С. 24–28. [Surkov AN, Potapov AS, Lozovator AL, Tumanova EL. Characteristics of the hepatic morphological changes in children with glycogenosis. Current pediatrics. 2013;12(6):24–28. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i6.870.
60. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Т.16. — №4 — С. 65–78. [Pavlov ChS, Ivashkin VT. Biopsiya pecheni: metodologiya i praktika segodnya. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2006;16(4):65–78. (In Russ).]
61. Sehmbhi M, Doufexi D, Schoutens L, et al. PWE-134 Transjugular liver biopsy versus percutaneous liver biopsy — indications, adequacy, quality of specimens and complications. Gut. 2015;64 Suppl 1:A272. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309861.583.
62. Tulin-Silver S, Obi C, Kothary N, Lungren M. Comparison of transjugular liver biopsy and percutaneous liver biopsy with tract embolization in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018. doi: 10.1097/MPG.0000000000001951.
63. Rad MP, Sima H, Khazaeian R, Mohammadifard M. Evaluation of the success rate of ultrasound-guided transjugular liver biopsy (TJLB) and the associated complications. Electron Physician. 2016;8(12):3456–3461. doi: 10.19082/3456.
64. Kis B, Pamarthi V, Fan CM, et al. Safety and utility of transjugular liver biopsy in hematopoietic stem cell transplant recipients. J Vasc Interv Radiol. 2013;24(1):85–89. doi: 10.1016/j.jvir.2012.09.011.
65. Kader HA, Bellah R, Maller ES, et al. The utility of ultrasound site selection for pediatric percutaneous liver biopsy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36(3):364–367. doi:10.1097/00005176-200303000-00011.
66. Baig MA, 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.
67. Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfeld LJ, Summerskill WH. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepa-

- titis and cirrhosis by liver biopsy. *Am J Dig Dis*. 1971;16(12):1082–1086. doi: 10.1007/bf02235164.
68. Layden TJ. Percutaneous needle biopsy specimens. Sampling variability in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *Arch Intern Med*. 1979;139(8):856. doi: 10.1001/archinte.139.8.856.
69. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet*. 1986;1(8480):523–525. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90883-4.
70. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2002. — Т.12. — №5 — С. 4–9. [Pintsani M. Evolyutsiya fibroza pecheni: ot gepatita k tsirrozu. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2002;12(5):4–9. (In Russ).]
71. Sheriff S, Cammel G, Carey WD, et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;33(1):196–200. doi: 10.1053/jhep.2001.20534.
72. 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. doi: 10.1309/w3xc-nt4h-kfhn-2g0b.
73. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449–1457. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.022.
74. Sporea I, Gherhardt D, Popescu A, et al. Does the size of the needle influence the number of portal tracts obtained through percutaneous liver biopsy? *Ann Hepatol*. 2012;11(5):691–695.
75. 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. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03425.x.
76. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, et al. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(4):427–432. doi: 10.1080/00365520310000825.
77. 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. doi: 10.1136/jcp.48.10.933.
78. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):481–486. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.015.
79. Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med*. 1979;139(6):667–669. doi: 10.1001/archinte.1979.03630430043014.
80. Maharaj B, Bhoora IG. Complications associated with percutaneous needle biopsy of the liver when one, two, three specimens are taken. *Postgrad Med J*. 1992;68(806):964–967. doi: 10.1136/pgmj.68.806.964.
81. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*. 1978;74(1):103–106.
82. 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. doi: 10.1016/S0168-8278(05)80041-8.