

Выводы

1. Проведение параллелей между частотой неблагоприятных факторов в онтогенезе новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести с антенатальной аденовирусной инфекцией и без таковой показало наиболее частое развитие острого ринофарингита и обострения хронического тонзиллита, а также хронической внутриутробной гипоксии и плацентарной недостаточности на фоне вирусного поражения.

2. У новорожденных с церебральной ишемией средней степени тяжести с внутриутробной аденовирусной инфекцией по сравнению с детьми перинатального возраста с патологией головного мозга без вирусной инфекции чаще развивался гипертензионно-гидроцефальный синдром, который сочетался с конъюнктивитом, везикулезом и задержкой внутриутробного роста, обусловленными эндотоксикозом и негативным влиянием возбудителя.

3. При церебральной ишемии средней степени тяжести, обусловленной антенатальной аденовирусной инфекцией, у погибших новорожденных чаще обнаруживается выраженное полнокровие сосудов мягкой мозговой оболочки, участки её склеротических изменений, полнокровие капилляров сосудистого сплетения, а также альтеративные изменения и десквамация эпидимоицитов боковых желудочков головного мозга в результате прямого нейротоксического влияния вируса.

Литература

1. Гориков И.Н. Морфология плаценты у новорожденных с внутриутробной аденовирусной инфекцией / И.Н. Гориков, В.И. Резник // Дальневосточ. журнал инф. патологии. - 2006. - №9. - С.91-93.

Gorikov I.N., Reznik V. I. Morphology of placenta at newborns with a pre-natal adenovirus

infection // The Far East Journal of inf. pathology. - 2006. - №9. - P. 91-93.

2. Горикова И.А. Характеристика острого воспалительного процесса носа и глотки при аденовирусной инфекции у женщин во II триместре беременности / И.А. Горикова, А.А. Блоцкий, Е.В. Заварзина, О.В. Емельяненко // Там же. - 2008. - №13. - С.43-46.

Gorikova I.A., Blotsky A.A., Zavarzina E.V., Emelyanenko O. V. The characteristic of acute inflammatory process of nose and throat in adenoviral infection at pregnant women in the 2nd trimester // The Far East Journal of inf. pathology. - 2008. - №13. - P. 43-46.

3. Заболотских Т.В. Влияние внутриутробной парариппозной и микст-респираторной вирусной инфекции при церебральной ишемии среднетяжелой степени на нейросонографическую картину и кровоснабжение головного мозга у новорожденных / Т.В. Заболотских, А.А. Григоренко, И.Н. Гориков // Бюлл. физиол. и патол. дыхания - 2014. - Вып.51. - С.97-100.

Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Gorikov I.N. Influence of prenatal parainfluenzal and mixed-respiratory virus infection at cerebral ischemia of moderate degree on a neurosonographic picture and blood supply of brain at newborns // Bulletin of physiol. and pathol. of breath - 2014. - Issue 51. - P. 97-100.

Т.Г. Дмитриева, К.С. Лоскутова

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТОЧНОСТЬ ЭЛАСТОМЕТРИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В И С

УДК 616.36-002.2+ 616-037+616-091.8

В исследовании была оценена диагностическая ценность двух методов оценки степени фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами: пункционной биопсии печени и фибросканирования. Установлено, что существуют объективные трудности в проведении и оценке результатов эластометрии у детей. Показано, что этот метод достоверно занижает степень фиброза. В настоящее время наиболее достоверным способом оценки фиброза печени у детей является биопсия печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, эластометрия, фиброскан, биопсия печени, полуколичественная оценка фиброза, неинвазивная диагностика фиброза.

In this research we have evaluated a liver fibrosis degree at patients with chronic viral hepatitis by means of two different methods: liver puncture biopsy and fibroscanning. It is established that there are some objective difficulties in carrying out and assessing results of the elastometry at children. This method definitely underestimates the fibrosis degree. Now, the liver biopsy is noted to be the most reliable way of assessing children liver fibrosis.

Keywords: chronic viral hepatitis, elastometry, fibroscanning, liver biopsy, semi-quantitative assessment of fibrosis, noninvasive diagnosis of fibrosis.

Вирусные гепатиты человека представляют традиционно трудную глобальную проблему, все еще далекую от своего решения. Наибольшая частота

обнаружения маркеров гепатитов В и С отмечена в ряде регионов России, одним из которых является Республика Саха (Якутия). По официальным данным, в Якутии 11,6% популяции и 4,5% коренного населения являлись позитивными по HBsAg и anti-HCV [2,3]. Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) В и С сопровождаются прогрессирующим нарастанием фиброза печени, что в исходе заболевания приводит к циррозу. Особую тревогу вызывают данные о ранней фибротической трансформации и развитии цирроза печени в детском возрасте [11].

В диагностике и решении о назначении противовирусной терапии основное место занимает оценка состояния паренхимы печени. Согласно выводам Консенсус-конференции Европейской ассоциации по изучению печени (1999) и Национального института здоровья США (2002), при хроническом гепатите определяющими критериями стадии болезни, ее прогноза и перспективности противовирусной терапии являются показатели фиброза и некротически-воспалительных изменений в печени. «Золотым стандартом» на сегодняшний день яв-

ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна – д.м.н., Медицинский институт ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; **ЛОСКУТОВА Ксения Саввична** – к.м.н., гл. внештатный патологоанатом МЗ Республики Саха (Якутия), зав. ПАО ГБУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ», зав. лаб. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», lockutovaks@mail.ru.

ляется пункционная биопсия печени. Однако при этом заключение патологоанатома основано на изучении очень небольшого участка печеночной ткани и анализируемый фрагмент ткани печени, полученный при биопсии, может не соответствовать изменениям, существующим в преимущественной части паренхимы органа. Кроме того, оценка степени фиброза субъективна и зависит от квалификации и опыта патологоанатома, а значит, точность и воспроизводимость обследования могут вызывать сомнения. У биопсии есть и другие ограничения по применению: физический и психологический дискомфорт пациента, значительная болезненность, наличие противопоказаний со стороны пациента и крайне редкие, но тем не менее возможные осложнения.

В настоящее время активно идет поиск новых неинвазивных методик определения стадии фиброза [13]. Новая нетравмирующая методика – эластометрия (фибросканирование печени) для изучения фиброза печени с помощью аппарата Фиброскан (FibroScan, производство Франции) позволяет в течение 5-10 мин установить степень фиброза печени (по METAVIR) [4]. В основе метода лежит использование корреляции механических свойств ткани печени, в частности ее эластичности, со степенью выраженности фиброза печени [6,7,11]. Анализ данных обследования взрослых больных с хроническими воспалительными заболеваниями печени выявил диагностическую значимость непрямой ультразвуковой эластометрии в оценке фиброза печени. Наиболее высокая эффективность эластометрии получена в определении 4-й стадии фиброза по METAVIR. Точность метода для этой группы больных составила 91% при чувствительности 100%. Следует отметить, что интервалы значений эластометрии печени разработаны для взрослых пациентов. Тем не менее и в этой категории больных определены следующие независимые факторы, влияющие на диагностическую точность эластометрии: возраст пациента (<50 лет) OR 0,96 (95% CI 0,95-0,97; $p < 0,0001$); ИМТ < 28 кг/м² OR 0,19 (95% CI 0,12-0,29; $p < 0,0001$); отсутствие стеатоза по данным морфологического исследования ткани печени OR 1,006 (95% CI 1,002-1,009; $p < 0,0001$) [1]. Данные многочисленных исследований позволили рекомендовать метод эластометрии в качестве скрининга с целью выявления латентных форм цирроза печени. При множестве ис-

следований, посвященных поиску и разработке методов неинвазивной диагностики фиброза печени у взрослых пациентов, исследования в данном направлении у детей с хроническими вирусными гепатитами представлены в единичных работах. В этих работах использование эластографии печени и сывороточных тестов диагностики активности гепатита и степени фиброза у детей также дали положительные результаты [8-12].

Цель исследования: оценить диагностическую ценность методов определения степени фиброза путем сопоставления результатов эластометрии и морфологического исследования биоптатов печени детей, больных вирусными гепатитами В и С.

Материалы и методы исследования. Нами были проанализированы результаты эластометрии 27 детей (13 с ХВГВ и 14 – с ХВГС) в возрасте от 5 до 18 лет и гистологического исследования 25 пункционных биопсий печени (14 – с ХВГВ, 11 – с ХВГС) (табл.1).

Пункционную биопсию печени выполняли чрезкожно, под контролем УЗИ, в положении пациента на спине, после местной анестезии кожи, подкожной жировой клетчатки и капсулы печени, с использованием укороченной пункционной иглы «Herafix» (типа Mengini) диаметром 1,2-1,6 мм. Патоморфологическое исследование проводилось на базе патологоанатомического отдела ГБУ РС (Я) «РБ №1-Национальный центр медицины». Гистологическая обработка материала выполнялась по общепринятым методикам. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также гематок-

силином-пикрофуксином по методам Ван-Гизона и Массона с анилиновым синим. Соединительная ткань при окраске по Ван-Гизону определялась по ярко-красному цвету, по Массону – по окраске от зеленого до синего. Применялся метод полуколичественного анализа с расчетом отдельного определения некротически-воспалительных изменений и стадии фиброза по системе «METAVIR». Степень активности некротически-воспалительных изменений в печени определялась по следующей шкале индекса гистологической активности (ИГА): A0 – отсутствует некротически-воспалительная активность, A1 – минимальная, A2 – умеренная, A3 – выраженная активность. Уровень активности оценивали по интегральному показателю интенсивности инфильтрации, перипортальных и лобулярных некрозов. Степень фиброза оценивали по шкале от 0 до 4 [4,5] (табл.2).

Ультразвуковая эластография печени проводилась на аппарате «Фиброскан». Исследование аппаратом «Фиброскан» проводилось у пациентов в положении лежа на спине, с максимально отведенной за голову правой рукой, в проекции правой доли печени, по средней подмышечной линии, в 7-м–10-м межреберных промежутках, использующихся в качестве акустического окна, при помощи специального датчика, испускающего низкочастотные механические импульсы. Ориентируясь по синхронно воспроизводимой ультразвуковой картине, выбирался участок печени для проведения 10 измерений на глубине 25-65 мм от поверхности кожи, свобод-

Таблица 1

Количество проведенных исследований при ХВГ у детей, чел.

Возраст, лет	ХВГВ		ХВГС	
	Биопсия	Эластометрия	Биопсия	Эластометрия
5	0	1	1	2
7-10	3	3	1	1
11-14	4	6	4	5
Старше	7	3	5	6
Итого	14	13	11	14

Таблица 2

Интервалы значений эластографии, соответствующие стадиям фиброза печени (по METAVIR)

Стадия фиброза	Гистологические данные	Показатель значений эластичности ткани печени, кПа
F0	Отсутствие фиброза	1,5–5,8
F1	Портальный фиброз без септ	5,9–7,2
F2	Портальный фиброз и единичные септы	7,3–9,5
F3	Портальный фиброз и множественные септы без цирроза	9,6–12,5
F4	Цирроз	>12,5

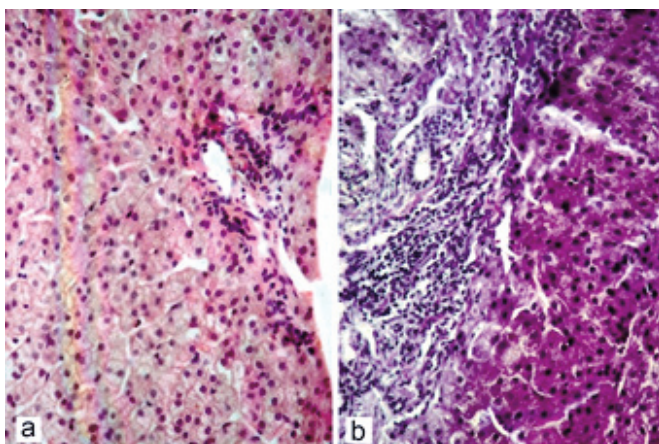


Рис.1. Пациент Г., 12 лет. Хронический вирусный гепатит С: а) окраска гематоксилином и эозином (x200); б) окраска по Массону (x 200). Оценка по METAVIR: A 2, F0

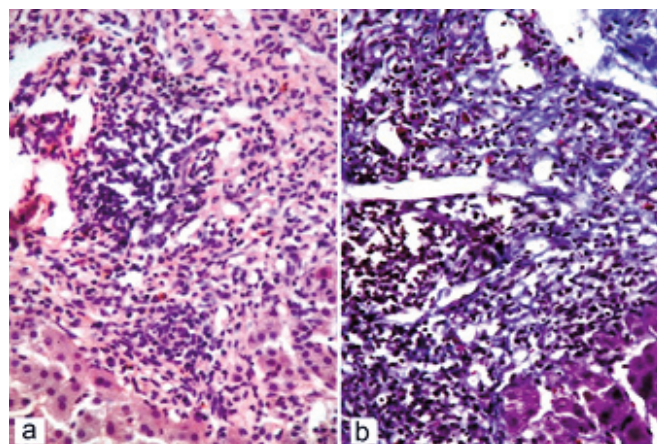


Рис.2. Пациент А., 10 лет. Хронический вирусный микст-гепатит В и D: а) окраска гематоксилином и эозином (x200); б) окраска по Массону (x 200). Оценка по METAVIR: A3, F3

ный от крупных сосудистых структур. Среднее значение характеризовало эластический модуль печени, результат выражался в кПа. Результаты эластографии печени оценивали по корреляции со стадиями фиброза печени по METAVIR (табл.2).

Результаты и обсуждение. Согласно заключению морфологического исследования, ИГА A1 установлен у 11 пациентов (44 %), A2 – у 14 (56 %), A3 – не выявлен ни у одного из исследованных. Стадии F0 и F1 выявлены у 9 пациентов (36 %) (рис.1), а F2 – у 12 (48 %) и F3 – у 4 (16 %) (рис.2). Таким образом, ИГА не коррелирует с выраженностью фиброза.

Сравнение оценки стадии фиброза печени по системе «METAVIR» методом непрямоульตราзвуковой эластометрии с данными морфологического исследования печени выявило значительное несоответствие результатов эластометрии и гистологических данных (табл. 3). Эластометрия у детей статистически достоверно ($p<0.05$) значительно занижает степень фиброза в группе F2 (в 5,3 раза) и F3 (в 4 раза). При этом число случаев с отсутствием фиброза F0 и наличием портального фиброза без септ F1 при эластометрии было завышено почти в 2,5 раза (у 88,9% исследованных, в то время как по гистологической оценке – только у 36,0%).

При анализе полученных данных отдельно в группе ХВГВ и ХГВС проведено аналогичное сравнение. Установлено, что в группе ХВГВ (рис.3, а) при эластометрии наблюдается завышение F0 в сравнении с гистологическим заключением в 1,5 раза, F1 – в 8, а F2 – занижено в 3 раза. При этом стадия F3 не была установлена ни у одного пациента. Таким образом, вы-

Сравнение оценки стадии фиброза печени методом непрямоульตราзвуковой эластометрии с данными морфологического исследования печени

Стадия фиброза	По гистологическим данным		По показателям эластометрии		Статистически значимые различия $p<0,05$
	n=25	%	N=27	%	
F0	4	16,0	11	40,7	+
F1	5	20,0	13	48,2	+
F2	12	48,0	2	7,4	+
F3	4	16,0	1	3,7	+

явлены статистически значимые различия в определении степени фиброза ($p<0,05$).

В группе ХВГС (рис.3, б) при эластометрии наблюдается завышение F0 в 4 раза и занижение F3 – в 1,7 раза. При этом в стадии F1 результаты были сопоставимы с гистологическими данными, а стадия F2 не была установлена ни у одного пациента. Таким образом, в этой группе также были выявлены статистически значимые различия в определении степени фиброза ($p<0,05$), кроме стадии F1. При стадии F1 эластометрия показала сопоставимые результаты с морфологическим исследованием (85,9%).

Отмечалось, что интервалы значений эластометрии печени разработаны для взрослых пациентов, и они имеют определенные ограничения при использовании для интерпретации полученных данных у

детей, особенно в возрасте до 8 лет. У детей печень имеет относительно большие размеры, масса ее у новорожденных составляет 4–6 % массы тела (у взрослых – 2-3%). Паренхима печени мало дифференцирована, по своим

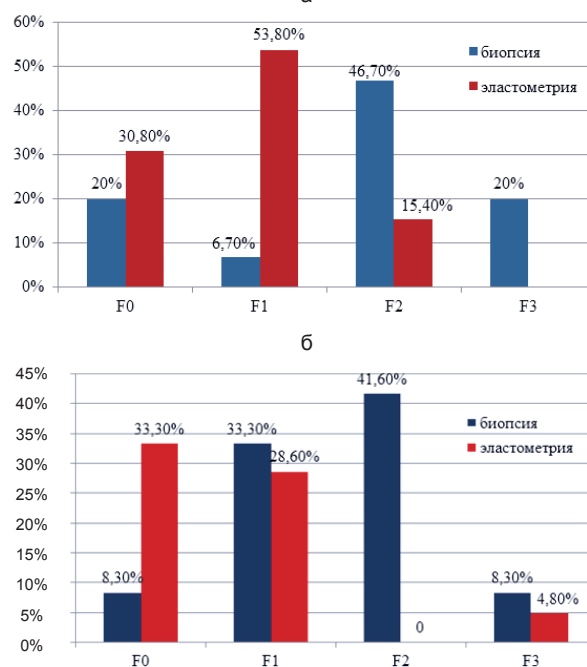


Рис.3. Оценка стадии фиброза печени при эластометрии и морфологическом исследовании печени в группе детей: а – с ХВГВ (n=13), б – с ХВГС (n=14)

размерам печеночные клетки меньше, чем у взрослых, и чаще содержат по два ядра, дольчатость строения является только к концу первого года жизни, обильно васкуляризирована, полнокровна, вследствие чего быстро увеличивается при различной патологии, особенно при инфекционных заболеваниях и интоксикациях. Из гистологических особенностей печени у детей надо отметить слабое развитие соединительной ткани. К 8-летнему возрасту морфологическое и гистологическое строение печени такое же, как и у взрослых.

Мы считаем, что основным фактором, влияющим на установленные в нашем исследовании низкие специфичность и чувствительность метода непрямой ультразвуковой эластометрии, является отсутствие четких интервалов значений эластометрии у детей, соответствующих стадиям фиброза печени по METAVIR. Эти критерии должны учитывать анатомо-физиологические и гистологические особенности печени у детей. Кроме этого, следует принять во внимание технические трудности и особенности проведения процедуры эластометрии у детей: беспокойство и подвижность ребенка, малые размеры акустического окна ввиду узости межреберных промежутков, что требует проведения исследования с применением специальных датчиков.

Выводы. 1. Данные эластометрии у детей не соответствуют выраженности фиброза, определенной при полуколичественной морфологической оценке

по системе METAVIR. 2. Максимальная диагностическая точность эластометрии отмечена только в группе ХВГС при стадии F1, где получены данные, сопоставимые с результатами полуколичественной морфологической оценки по системе METAVIR (85,9%). 3. Для определения лечебной тактики и назначения противовирусной терапии у детей с ХВГВ и ХВГС основным методом диагностики фиброза остается пункционная биопсия печени. 4. Метод непрямой ультразвуковой эластометрии на аппарате «Фиброскан» требует разработки специальных интервалов значений эластометрии, соответствующих стадиям фиброза печени по METAVIR, с учетом анатомо-физиологических и гистологических особенностей печени у детей.

Литература

1. Павлов Ч.С. Диагностика фиброза печени / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - т. XVIII. - №4. - С. 43-52.
2. Павлов Ч.С. Diagnosis of liver fibrosis / Ch.S. Pavlov, D.V. Glushenkov, V.T. Ivashkin // «Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology». - 2008. - V.XVIII. - No. 4. - P.43-52.
3. Семенов С.И. Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в республике Саха (Якутия) : автореф. дисс.... д-ра мед. наук / С.И. Семенов. - М., 2007. - С. 41.
4. Semenov S. I. Epidemiological features and the clinical characteristic of viral hepatitis B, C and the delta in the Republic of Sakha (Yakutia) : abstract .. DM – Moscow. - 2007. - P. 41.
5. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТВ/ В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередищенко. - М.: Изд. "Новая волна", 2003. - С.250-359.

6. Uchaykin V. F. Viral hepatitis from A to TTV /V.F. Uchaykin, N. I. Nisevich, T.V. Cherednichenko//Prod. «A new wave». -M - 2003. - P. 250-359.
7. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatol.- 1996.- Vol. 24. - P.289293.
8. Brunt M.E. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond /M.E. Brunt // Hepatology.- 2000.-V.31(1).-P. 241-6.
9. Consistency of human liver./ N. Yamanaka, E.Okamoto, A. Toyosaka [et al.]// J. Surg. Res. - 1985. - V.39. - P.192-198.
10. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology./ W.C.Yeh, P.C. Li, Y.M.Jeng [et al.]// Ultrasound Med.- Biol. - 2002. - V.28. - P. 467-474.
11. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis / J.H. Hoofnagle, G.A.Macdonald, D. Purdie [et al.] // Hepatology.- 1999.-V.29.- P. 1215-1219.
12. Noninvasive assessment of liver fibrosis / S.M. Martinez, G. Crespo, M. Navasa [et al.] // Hepatology. - 2011. - V.53. - P. 325-335.
13. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest / M.H. El-Shabrawi, N.A. Mohsen, M.M. Sherif [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.-2010.- V.22.- P. 946-951.
14. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. /L.Sandrin, B.Fourquet, J.M. Hasquenoph [et al.] //Ultrasound Med.-Biol. - 2003. - V.29. - P. 1705-1713.
15. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease / V. Nobili, L. Monti, A. Alisi [et al.] // Pediatr. Radiol. - 2011. - V.41. - P. 1232-1238.
16. Yang F. Establishing non-invasive prediction indices for chronic HBV carriers / F.Yang, N.Wei // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. - 2008. - V.16, № 7. - P. 494-496.

Е.Ю. Колбина, М.Т. Бузинаева, А.А. Осинская

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПО ДАННЫМ ГБУ БЮРО СМЭ МЗ РС (Я)

УДК 616-091.5

Проведен ретроспективный анализ судебно-медицинской документации случаев скоропостижной смерти детей в возрасте от 0 до 12 месяцев на дому за 2011-2014гг. Проанализирована структура и дана характеристика летальных исходов детей, за исключением случаев насильственной смерти, обнаружения плодов и новорожденных, умерших при родах на дому. Комплексная клинко-морфологическая оценка позволила выделить 2 нозологические группы: смерть от вирусной пневмонии и синдром внезапной смерти грудного ребенка. Гистопатология случаев смерти от пневмонии характеризовалась картиной двухсторонней тотальной макрофагально-десквамативной пневмонии с геморрагическим компонентом вирусной этиологии, подтвержденной морфологическими и вирусологическими методами исследования. При синдроме внезапной смерти грудного ребенка отсутствовали выраженные патоморфологические находки, которые могли бы рассматриваться как причина смерти. Особо следует отметить факт наступления скоропостижной смерти у детей на фоне относительного клинического благополучия.

КОЛБИНА Екатерина Юрьевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, kolba72@mail.ru; **БУЗИНАЕВА Мария Тлектесовна** – к.м.н., зав. судебно-гистологич. отд. ГБУ «Бюро СМЭ» МЗ РС (Я), 9246637709@mail.ru; **ОСИНСКАЯ Алена Александровна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, osin_alen@rambler.ru.

Ключевые слова: младенческая смертность, синдром внезапной смерти грудного ребенка, скоропостижная смерть, клинко- патоморфологическая оценка.