## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

державна установа «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ракУ»

**Зубов Олександр Дем**'**янович**

УДК 616.36–002.2–073.48–076–085.849.19

**ехоконтрольовані**

**мінімально інвазивні втручання**

**в діагностиці й оцінці результатів терапії хронічних гепатитів**

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут раку»

**Наукові консультанти:**

доктор медичних наук, професор

**Медведєв Володимир Єгорович,**

Державна установа «Національний інститут раку»,

головний науковий співробітник відділення променевої діагностики

доктор медичних наук, професор

**Галахін Костянтин Олександрович**

Державна установа «Національний інститут раку»,

керівник відділу патологічної анатомії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Абдуллаєв Різван Ягубович**

Харківська медична академія післядипломної освіти,

завідувач кафедри променевої діагностики

доктор медичних наук, професор

**Гичка Сергій Григорович**

Київський медичний інститут Української Асоціації народної медицини, завідувач кафедри патологічної анатомії

доктор медичних наук, професор

**Дикан Ірина Миколаївна**

Науково-практичний центр променевої діагностики АМН України, директор

Захист відбудеться “29” жовтня 2008 р. о 1300 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 Державної установи «Національний інститут раку» (03022, Київ, вул. Ломоносова 33/43)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут раку» (03022, Київ, вул. Ломоносова 33/43)

Автореферат розісланий “\_\_\_\_” вересня 2008 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради С. О. Родзаєвський  *(підпис)*

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Хронічні гепатити (ХГ), перш за все, вірусної етіології, на сьогоднішній день є надзвичайно серйозною проблемою охорони здоров'я, що обумовлене їх глобальним розповсюдженням, часто важким і тривалим перебігом, несприятливими наслідками у вигляді декомпенсації печінки, розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) (А. Д. Вовк, 2004). В Україні за період з 1990 по 2000 рр. захворюваність на ХГ зросла на 76,6% (Ж. І. Возіанова, 2000); щорічно реєструється до 200 тис. нових випадків захворювання на ХГ і цироз печінки (Н. В. Марченко зі співавт., 2002).

Найбільшу клінічну і соціальну значущість мають хронічні вірусні гепатити (ХВГ) В й С: до 2010 р. прогнозується обумовлене ними зростання частоти цирозів на 61%, декомпенсованих станів печінки – на 279%, ГЦК – на 68% (J. B. Wong et al., 1998).

Клініко-лабораторна діагностика ХГ, особливо ХВГ С, утруднена: у 75-95% хворих захворювання перебігає безсимптомно або з неспецифічними симптомами (К. Т. Умбетова, 1999), біохімічні показники та функціональні проби малоінформативні (А. С. Логинов с соавт., 1985; P. Marcellin et al., 1997). Навпаки, чутливість серологічних досліджень висока і складає близько 95% (М. Г. Корчинський, 2000). Проте, індикація маркерів вірусних гепатитів в основному виявляє причину захворювання, але, як і вірусологічні дослідження, не характеризує його активність і стадію (Н. В. Марченко зі співавт., 2002; В. В. Серов с соавт., 2002).

При підозрі на ХГ переважній більшості пацієнтів призначається ультразвукове дослідження (УЗД), і, хоча в літературі описується безліч різноманітних акустичних ознак ХГ, достовірність їх сумнівна, оскільки не визначений ступінь відповідності ультразвукової (УЗ) картини реальним морфологічним змінам.

Вважається, що тільки морфологічні зміни паренхіми печінки є орієнтиром в оцінці характеру і тяжкості патологічних змін в ній (А. С. Логинов с соавт., 1985). Тому гістологічне дослідження біоптатів печінки є «золотим стандартом» діагностики ХГ, оцінки активності патологічного процесу, стадії захворювання (N. H. Afdhal et al., 2001), визначення прогнозу його перебігу, успішності противірусної і антифібротичної терапії (Д. Т. Абдурахманов, 2004; R. Bataller et al., 2005; G. R. Foster et al., 1997). Необхідність виконання біопсії печінки перед призначенням противірусної терапії відбита в Європейських консенсусах по лікуванню ХВГ В і С (Міжнародна конференція по гепатиту С, 1999; Всесвітній конгрес гастроентерологів, 2001; EASL International CONSENSUS conference on Hepatitis B, 2002; Конференція-консенсус «Лікування гепатиту С», 2004 та ін.).

Основним методом забору тканини печінки є черезшкірна пункційна біопсія печінки (ЧПБП). Разом з тим, залишається відкритим питання підвищення інформативності і безпеки методу. ЧПБП в більшості випадків виконується наосліп, рідше – після УЗ-огляду або комп'ютерної томографії (Н. В. Марченко зі співавт, 2002). «Сліпа» біопсія пов'язана з ризиком пошкодження кровоносних судин, жовчних шляхів, інших органів і тканин, та може приводити до розвитку серйозних ускладнень, аж до летального кінця (А. М. Дусмуратов с соавт., 1998; В. Ю. Зоргач, 2001; Н. Д. Ющук с соавт., 2002; T. Poynard et al., 2000). Повідомлення в спеціальній літературі про високий ризик ускладнень ЧПБП дискредитують метод в цілому і перешкоджають його широкому впровадженню в клінічну практику як потенційно небезпечного. На сьогоднішній день існують технічні можливості безперервного УЗ-контролю процесу пункційного втручання, що дозволяють істотно знизити його травматичність і ризик вірогідних ускладнень. Проте, реальні можливості методу в забезпеченні безпеки і ефективності ЧПБП до цих пір не вивчені. Не відпрацьовані оптимальні режими використання сучасних сканерів, зокрема, коректно не визначена значущість застосування допплерографії (ДГ) в контролі ЧПБП. Відсутні переконливі критерії вибору безпечного акустичного вікна (БАВ) і підходи до динамічного спостереження після пункції.

Технічним особливостям ЧПБП присвячені лише одиничні дослідження. Не описані методичні прийоми виконання втручання, підходи до підготовки пацієнта і вибору оптимального інструментарію, не вивчені причини відмови хворих від ЧПБП. Нечітко визначений спектр протипоказань до ЧПБП, яких описано в літературі значна кількість і в різних поєднаннях (К. В. Жданов с соавт., 2005; Н. Д. Ющук с соавт., 2002; G. R. Foster et al., 1997), але не обґрунтовані шляхи його скорочення. Не визначена роль УЗ-контролю в профілактиці, своєчасному виявленні і купіруванні ускладнень.

На підставі результатів морфологічних досліджень матеріалу, отриманого з різних зон печінки (Д. В. Комарова с соавт., 1999; R. Bataller et al., 2005; P. Bedossa et al., 1994; J. Westin et al., 1999) висунуто положення про нерівномірність розповсюдження патологічного процесу в органі при ХГ. Разом з тим, вимагають свого рішення питання про те, наскільки адекватно біоптат печінки відображає реальний ступінь активності і стадію фіброзу, і чи є зміни, виявлені при повторній біопсії печінки, проявами динаміки патологічного процесу або наслідком нерівномірності його розповсюдження. Відомо, що вірусологічні, біохімічні і гістологічні критерії ремісії ХВГ не завжди співпадають; відповідно до Європейських консенсусів по гепатитах В (2002 р.) і С (2004 р), одним з основних показників ефективності противірусної терапії визнано поліпшення гістологічної картини печінки. Очевидно, що для достовірної його констатації необхідно стандартизувати зони взяття біопсії, проте ні у вітчизняній, ні в зарубіжній науковій літературі даному аспекту не присвячено жодної публікації. У зв'язку з цим набуває актуальності питання забезпечення достовірності і порівнянності матеріалу, отриманого при ЧПБП. Одним з можливих шляхів його рішення є взяття одночасно кількох зразків тканини з різних зон печінки. Проте, окремі дослідники висловлюють побоювання значного підвищення при цьому ризику розвитку ускладнень (від 26,6% до 68,0%) (Н. Д. Ющук с соавт., 2002; J.-F. Cadranel et al., 2000).

Значущість окремих морфологічних проявів патологічних змін в печінці, їх взаємозалежність і доцільність застосування в оцінці характеру і тяжкості процесу також до теперішнього часу не визначена. Не вивчені кореляційні зв'язки між біохімічними, вірусологічними показниками та УЗ-проявами ХГ і реальними морфологічними змінами в печінці.

Враховуючи, що ХВГ В і С у 35,3-71% випадків є етіологічним чинником в розвиткові ГЦК (Д. С. Пономаренко с соавт., 2005; H. Tanaka et al., 2000) надзвичайно важливим є раннє виявлення груп онкологічного ризику. Відомо, що предиктором ГЦК є дисплазія гепатоцитів (П. Е. Крель, 2004; T. Takayama et al. 1999 та ін.), проте в існуючих шкалах морфологічної оцінки біоптатів печінки ця ознака виявилася неврахованою.

Існують групи хворих на ХГ, яким, при високій потребі в гістологічному дослідженні тканини печінки, біопсію не проводять у зв'язку з побоюванням розвитку важких ускладнень. Це хворі з порушенням згортальної системи крові, пацієнти програмного гемодіалізу, діти раннього віку, реципієнти печінкових трансплантатів. В літературі немає повідомлень про виконання ЧПБП таким хворим, не розроблені методики виконання даного втручання, профілактики постпункційних ускладнень.

Практично не вивчені можливості ехоконтрольованих пункційних втручань в лікуванні хворих на ХГ з вираженими фібротичними змінами.

**Зв'язок роботи з науковими темами.** Робота є ініціативною.

**Мета роботи.** Підвищення ефективності діагностики, прогнозування і моніторингу перебігу ХГ шляхом розробки і впровадження комплексу безпечних ехоконтрольованих черезшкірних пункційних втручань.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити роль УЗД в діагностиці ХГ. Розробити шляхи підвищення його інформативності.
2. Оцінити і розширити можливості УЗ-контролю пункційних втручань на печінці в забезпеченні високої результативності і максимальної безпеки.
3. Розробити підходи до використання ДГ в навігації біопсії печінки і прийоми по поліпшенню візуалізації пункційного інструменту.
4. Розробити заходи щодо підготовки пацієнта до проведення ЧПБП під УЗ-контролем і визначити можливі причини відмови від втручання.
5. Розробити спосіб раннього виявлення, оцінки, прогнозування розвитку і профілактики геморагічних ускладнень з використанням ДГ.
6. Обґрунтувати можливість застосування ехоконтрольованої ЧПБП в групах хворих з високим ризиком ускладнень: у дітей, у пацієнтів програмного гемодіалізу, хворих з гіпокоагуляцією, вогнищевими утвореннями в печінці та ін.
7. Шляхом порівняльного аналізу визначити оптимальний інструментарій для ехоконтрольованої ЧПБП, способи і кратність забору матеріалу; стандартизувати зони «діагностичного інтересу» для оцінки і моніторингу морфологічних змін в печінці при ХГ.
8. Вивчити і дати оцінку взаємозв'язку морфологічних змін з УЗ-картиною печінки, клініко-біохімічними і вірусологічними показниками у хворих на ХВГ.
9. Оцінити прогностичні можливості ехоконтрольованої ЧПБП при ХВГ у формуванні групи онкологічного ризику.
10. Розробити в експерименті пункційний спосіб стимуляції регенерації печінки під УЗ-контролем при ХГ з вираженими фібротичними змінами.

**Об'єкт дослідження** – ХГ різної етіології. Групу, що вивчається, склав 621 пацієнт, з них – 527 хворих на ХГ, 517 з яких виконана біопсія печінки, зокрема 453 – під УЗ-контролем і 64 – «сліпа»; 94 осіб без захворювань печінки; 15 експериментальних тварин (собаки).

**Предмет дослідження.** Інструментальна і гістологічна діагностика ХГ, профілактика ятрогенних ускладнень, прогнозування перебігу захворювання, показники ефективності лікування ХГ.

**Методи дослідження.** Клініко-інструментальні (лабораторні, ультразвукові, морфологічні), експериментальні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає у створенні концепції обов'язкової при ХВГ трепанбіопсії печінки, що виконується через БАВ зі стандартизованої зони під постійним УЗ-контролем з ДГ з наступним гістологічним аналізом біоптату із застосуванням напівкількісної шкали, яка включає оцінку дисплазії гепатоцитів як прогностичного чинника розвитку ГЦК.

В рамках цієї концепції оцінено наявні та розроблено власні способи діагностики ХГ: визначено діагностичну цінність методу УЗД при ХГ, знайдено та оцінено новий ехографічний симптом ХВГ.

Систематизовані, вивчені існуючі та запропоновані власні підходи до виконання ЧПБП, виконано порівняльний аналіз їхньої ефективності та безпеки, розроблені методи навчання виконанню втручань на печінці.

В роботі вперше сформульовані та науково обґрунтовані вимоги до забезпечення безпеки ЧПБП, найважливішими з яких є виконання пункції через БАВ під безперервним УЗ-контролем із застосуванням, при необхідності, допплерівських методів.

Вперше проаналізовані й узагальнені можливі причини розвитку ускладнень ЧПБП, розроблені способи їхньої профілактики та купірування, оцінена їхня ефективність. Вперше вивчені можливості допплерівських методів у навігації пункційного втручання, виявленні, оцінці та прогнозуванні розвитку післяпункційних ускладнень, насамперед, геморагії за біопсіонним каналом.

Вивчено особливості морфологічної картини при ХГ різної етіології, вперше проведено аналіз вираженості й взаємозалежності окремих компонентів активності патологічного процесу та стадії хвороби. На основі аналізу частоти дисплазії гепатоцитів в біоптатах виявлені групи високого ризику прогресування ХВГ у ГЦК.

Вперше за результатами одночасної двократної ЧПБП проведено порівняльний аналіз вираженості гістологічних змін на різних ділянках печінки, на підставі якого розроблено способи забезпечення вірогідності та порівнянності результатів морфологічного дослідження шляхом визначення оптимальної зони для виконання ЧПБП під УЗ-контролем.

Оцінено роль ЧПБП у контролі ефективності противірусної терапії або, при її неможливості, виборі оптимальної схеми патогенетичного лікування.

Вперше на основі експериментальних досліджень і клінічних спостережень науково обґрунтована можливість застосування черезшкірної пункційної високоенергетичної лазерної фотокоагуляції паренхіми під УЗ-контролем для стимуляції регенерації печінки при ХВГ з вираженими фібротичними змінами.

Вперше на основі оцінки психологічного статусу хворих на ХВГ С вивчені основні причини відмови пацієнтів від ЧПБП.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати роботи дозволили значно підвищити результативність і безпеку діагностики, моніторингу перебігу і оцінки результативності терапії ХГ за рахунок розробки нових, вдосконалення і систематизації наявних прийомів виконання ЧПБП, наукового обґрунтування їх застосування. Стандартизована методика викладена в Методичних рекомендаціях МОЗ України «Діагностична черезшкірна пункційна біопсія печінки під ультразвуковим контролем» (Київ, 2005 р.).

За рахунок введення нового УЗ-симптому ХВГ – ехостигми – підвищена чутливість УЗД печінки у виявленні даного захворювання на 50,4%, специфічність – на 7,7%, точність – на 25,4%.

Значно підвищена безпека ЧПБП, перш за все за рахунок використання для її контролю УЗД з ДГ, а також шляхом оптимізації вибору траєкторії біопсіонного каналу, поліпшення візуалізації голки, прогнозування постпункційної геморагії, розробки схеми вибору анестезіологічного супроводу, способів мінімально інвазивної попередньої підготовки зони втручання, профілактики і купірування постпункційної геморагії по біопсіонному каналу. Вказані заходи дозволили значно знизити кількість геморагічних і негеморагічних ускладнень і підвищити інформативність біопсії за рахунок використання голок більшого діаметру.

Розроблені методичні прийоми дозволили успішно виконувати ЧПБП в групах високого ризику ускладнень: хворих з гіпокоагуляцією, пацієнтів програмного гемодіалізу, реципієнтів печінкових трансплантатів, дітей раннього віку.

Використання в учбовій практиці розробленого нами фантому дозволяє проводити навчання методиці черезшкірних пункційних втручань на печінці під УЗ-контролем в умовах, максимально наближених до реальних, що сприяє підвищенню якості підготовки фахівців.

Рекомендовані підходи до вивчення отриманого матеріалу з використанням гістологічного аналізу за напівкількісною шкалою, включенням в оцінювані критерії дисплазії гепатоцитів (для відбору груп онкологічного ризику ГЦК), дозволили оптимізувати морфологічну оцінку біоптата.

Застосування при ХГ розробленої методики послідовної двократної біопсії печінки під УЗ-контролем з ДГ підвищило інформативність ЧПБП на 16,7%. Для забезпечення достовірності моніторингу морфологічних змін в печінці і оцінки результативності лікування ХГ стандартизовані зони ЧПБП під УЗ-контролем.

Розроблена комп'ютерна програма обирання лікарських засобів на основі використання даних багатокомпонентного гістологічного аналізу біоптатів дозволила оптимізувати неспецифічну терапію хворих на ХВГ, яким противірусне лікування не може бути проведено.

Застосування ехоконтрольованої високоенергетичної лазерної дії стимуляції при ХГ з вираженими фібротичними змінами дозволило досягти клініко-біохімічного поліпшення за рахунок стимуляції регенерації печінки.

Розроблені методи і способи впроваджені в практичну діяльність лікувальних установ і учбових закладів Донецької області. Результати досліджень можуть бути використані в роботі відділень УЗ-діагностики, інтервенційного ультразвуку, гастроентерологічних, інфекційних, а також спеціалізованих гепатологічних центрів.

**Особистий внесок здобувача.** Робота виконана на базі хірургічного відділу Діагностичної служби Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання. Самостійно виконана статистична обробка результатів. Автором самостійно проведений відбір спеціальної літератури і написаний огляд по питаннях даної проблеми, проведений тематичний відбір хворих, клінічні дослідження, УЗД, в т.ч. із застосуванням ДГ. Дослідження групи пацієнтів програмного гемодіалізу проведені спільно з лікарем Донецького трансплантаційного центру к.мед.н. І. І. Деменковою. Здобувачем самостійно виконано 555 ЧПБП під УЗ-контролем, проведено динамічне спостереження за пацієнтами після пункційних втручань, застосовані пункційні методи профілактики і купірування ускладнень, в т.ч. з використанням високоенергетичної лазерної дії. Морфологічні дослідження проведені під керівництвом зав. каф. патологічної анатомії Донецького національного медичного університету д.мед.н., професора І. В. Василенко і завідувача відділом патоморфології Національного інституту раку д.мед.н., професора К. О. Галахіна. Самостійно розроблені способи оптимізації діагностики і лікування ХГ, на які отримано 4 патенти на винахід, і у співавторстві із співробітниками Донецького обласного клінічного територіального медичного об’єднання і Донецького національного медичного університету – 3 патенти, самостійно вивчена ефективність запропонованих способів в клінічній практиці. Автором розроблена комп'ютеризована система вибору індивідуалізованої патогенетичної терапії ХВГ С на основі використання даних багатокомпонентного гістологічного аналізу біоптатів. З використанням розробленої автором комп'ютерної програми аналізу результатів психологічного тестування обстежено 29 пацієнтів. Автором самостійно проведені експериментальні дослідження на тваринах. Аналіз отриманих даних, інтерпретація і узагальнення основних положень роботи проведені автором з урахуванням рекомендацій наукових консультантів.

**Апробація роботи.** Результати проведених досліджень докладалися і обговорювалися на наук.-практ. конф. «Ультразвукові дослідження в педіатрії» (Симеїз, 2002 р.), наук.-практ. конф. «Діагностична та інтервенційна радіологія» (Донецьк, 2002 р.), Міжобласній наук.-практ. конф. «Хірургія гепатопанкреатодуоденальної зони» (Донецьк, 2003 р.), Українському радіологічному конгресі (Київ, 2003 р.), IV національній школі гастроентерологів, гепатологів України (Київ, 2004 р.), наук.-практ. конф. «Сучасні технології в медицині» (Сімферополь, 2004 р.), Другому Українському конгресі фахівців УЗД (Київ, 2004 р.), наук.-практ. конф. «Радіологічні читання» (Яремча, 2004 р.), ІІІ з'їзді трансплантологів України (Донецьк, 2004 р.), наук.-практ. конф. «Складні питання гастроентерології» (Донецьк, 2005 р.), Сесії Національної школи гастроентерологів (Донецьк, 2005 р.), наук.-практ. конф. «Ультразвукові дослідження в хірургії» (Судак, 2005 р.), Міжнародній наук.-практ. конф. «УЗД в гастроентерології», (Судак, 2006 р.), Українському конгресі радіологів (Київ, 2006 р.), Українській наук.-практ. конф. «Актуальні питання діагностичної радіології» (Полтава, 2007 р.), V Міжнародній наук.-практ. конф. «Дні гепатології в Криму» (Євпаторія, 2007 р.), наук.-практ. конф. «Хронічні вірусні гепатити: стан проблеми сьогодні й завтра» (Львів, 2007 р.), наук.-практ. конф. «Сучасні технології в ультразвуковій діагностиці» (Донецьк, 2007 р.).

**Публікації.** За результатами дослідження опубліковано 33 наукові роботи в спеціалізованих наукових журналах і збірках, з них 22 – в рекомендованих ВАК України, видані 1 методичні рекомендації. Отримано 7 патентів, в т.ч. 3 декларативних патенти України, 2 патенти на корисну модель, 2 міжнародних патенти на винахід.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація виконана на 320 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 7 розділів, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, який включає 282 джерела, з них 199 кирилицею і 83 латиницею, ілюстрована 24 таблицями і 87 малюнками, з яких повністю займають площу листа відповідно 15 і 39.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Клінічний матеріал і методи обстеження.** В роботі вивчені можливості черезшкірних пункційних втручань на печінці під УЗ-контролем в діагностиці, прогнозуванні і моніторингу перебігу ХГ. Обстежено 453 пацієнти з хронічними дифузними захворюваннями печінки (табл. 1). Контрольну групу склали 94 особи без захворювань печінки.

Всім пацієнтам виконувалися УЗД з використанням УЗ-сканерів AI-5200 (Dornier), HDI 5000 (Philips) і Logic 3 (GE) і конвексних датчиків з частотою 3,5 МГц.

ЧПБП виконувалися під УЗ-контролем голками для трепанбіопсії діаметром 16 G і 18 G, завдовжки 150 мм. 54 (12,1%) пацієнтам ЧПБП виконана двократно з інтервалом 1-10 років, всього кількість втручань склала 507. 48 хворим на ХВГ С зроблена послідовна двократна ЧПБП. Загальна кількість виконаних біопсій склала 555 в ході 507 маніпуляцій у 453 пацієнтів. Серед пацієнтів було 37 дітей. У 15 (3,3%) хворих була вогнищева патологія печінки. 11 хворих знаходилися на програмному гемодіалізі. У 2-х випадках була виконана ЧПБП трансплантованої печінки. Динамічний УЗ-контроль проводили протягом 7 днів після втручання. Після біопсії хворих спостерігали впродовж 1-10 років.

Експериментальні дослідження були проведені на 15 дорослих безпородних собаках обох статей віком 2-6 років масою 6-12 кг з дотриманням принципів біоетики.

Таблиця 1.

# Розподіл обстежених осіб за віком, статтю і етіологією ХГ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Етіологія ХГ | Чоловіки | Жінки | Всього |
| n | вік | n | вік | n | вік |
| абс. | % | M±m | абс. | % | M+m | M+m |
| ХВГ В | 24 | 64,9 | 25,8±11,4 | 13 | 35,1 | 38,8±13,9 | 37 | 30,4±13,7 |
| ХВГ С | 169 | 69,0 | 34,7±11,6 | 76 | 31,0 | 39,4±11,7 | 245 | 36,2±11,8 |
| ХВГ поєднаний | 18 | 94,7 | 26,1±8,3 | 1 | 5,3 | 25 | 19 | 26,1±8,1 |
| Аутоімунний | 2 | 33,3 | 25,0±14,1 | 4 | 66,7 | 40,0±12,9 | 6 | 35,0±14,2 |
| Токсичний | 7 | 77,8 | 36,6±9,0 | 2 | 22,2 | 30,0±7,1 | 9 | 35,0±8,7 |
| Криптогенний | 10 | 62,5 | 30,0±7,1 | 6 | 37,5 | 22,0±15,1 | 16 | 27,0±11,1 |
| Інші | 3 | 75,0 | 30,3±13,3 | 1 | 25,0 | 27 | 4 | 30,5±10,9 |
| Неуточнений | 80 | 68,4 | 32,1±15,1 | 37 | 31,6 | 34,9±15,0 | 117 | 33,0±15,1 |
| Всього | 313 | 69,1 | 32,7±12,6 | 140 | 30,9 | 37,1±13,3 | 453 | 34,1±13,0 |

Гістологічні зрізи виготовляли згідно загальноприйнятої технології, забарвлювали гематоксиліном і еозином, ставили PAS-реакцію, в окремих випадках виявляли залізо за Перльсом і проводили імуногістохімічні дослідження (з моноклональними антитілами: до S-100, α-гладеньком'язового актину; CD45RO; до CD68, фарбуванням віментином і АЕ-1/АЕ-3). Проводили оцінку ступеня активності і фіброзу ХГ.

Матеріали дослідження були піддані статистичній обробці з використанням загальноприйнятих параметричних і непараметричних методів обробки даних. Досліджувані вибірки перевіряли на нормальність розподілу. Розраховували за стандартними методиками середні величини, дисперсії, середньоквадратичні відхилення (стандартну помилку середнього). Відмінності між середніми визначали за двовибірковим t-критерієм (Ст'юдента) або шляхом непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана. Відмінності груп попарно порівнюваних ознак визначали за методом χ2. Достовірність відмінностей попарно порівнюваних показників і відмінностей процентних співвідношень між групами визначалася за таблицею чотирьох полів (окремий випадок методу χ2). Межові значення критерію χ2 визначалися за Фішером при p<0,05. Наявність кореляції дискретних ознак визначали шляхом розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. За необхідності робилася поправка на малу вибірку. Для діагностичних методів оцінювали чутливість, специфічність, точність, позитивну і негативну передбачувальну цінність.

**Отримані результати.** Для оцінки діагностичної цінності методу у виявленні ХГ була визначена частота зустрічаємості окремих змін ехографічної картини печінки відповідно до стандартного протоколу УЗД (В. Е. Медведев с соавт., 2002) у 94 осіб без захворювань печінки і 89 хворих на ХГ. Порівняльний аналіз результатів УЗД у пацієнтів з ХГ і без захворювань печінки не показав значущих відмінностей між ними за частотою прояву ехографічних ознак, які описуються в літературі як типові для ХГ. В обох групах переважали особи з нормальною УЗ-картиною печінки (відповідно 15,7% і 11,7%, p>0,05). Низька діагностична цінність методу у виявленні ХГ обумовлена значним рівнем псевдонегативних результатів, відсутністю специфічних УЗ-ознак захворювання. Закономірно незадовільний показник точності методу – 53,0%, тобто практично кожен другий обстежуваний отримує висновок про наявність або відсутність дифузної патології печінки, не відповідний дійсному.

Недостатня діагностична інформативність УЗД за стандартним протоколом у виявленні ХГ спонукала до пошуку інших, більш інформативних УЗ-критеріїв. Як ехоознаку ХВГ нами було запропоновано і захищено патентом симптом ехостигми, що виявляється у візуалізації на судинній стінці в місці впадання у власну середню печінкову вену її правої гілки гіперехогенної точкової структури розміром 0,5-1,0 мм, без ефекту дистального посилення і загасання. Проведений аналіз зустрічаємості симптому при вірусних, невірусних (токсичних, аутоімунних) ХГ і у осіб без патології печінки (табл. 2).

### Таблиця 2.

#### **Частота виявлення ехостигми у пацієнтів з ХГ**

**різної етіології і у здорових обстежених**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група обстежених | n | Виявлено ехостигм |
| абс. | % |
| Хворі з ХВГ | 143 | 101 | 70,6 |
| Хворі з невірусним ХГ | 52 | 5 | 9,6 |
| Контроль (здорові) | 32 | 2 | 6,3 |

Аналіз отриманих результатів підтвердив високу діагностичну цінність ознаки (табл. 3). Висока чутливість запропонованої нами ехоознаки (у 3,5 рази вища, ніж УЗД за стандартним протоколом) обумовлена значно меншою кількістю псевдонегативних результатів. Симптом ехостигми може розглядатися як об'єктивний доказовий критерій. При патологоанатомічних дослідженнях в зоні локалізації ехостигми виявлені морфологічні зміни (виражений постзапальний фіброз) не спостережувані в інших ділянках печінки.

Таблиця 3.

**Показники діагностичної цінності методу УЗД за стандартним протоколом і симптому ехостигми в діагностиці ХГ**

|  |  |
| --- | --- |
| УЗ-ознаки | Показники діагностичної цінності, % |
| чутлив. | специфіч. | точність | ППЦ | НПЦ |
| Стандартний протокол (n=183) | 20,2 | 84,0 | 53,0 | 54,5 | 52,7 |
| Ехостигма (n=227) | 70,6 | 91,7 | 78,4 | 93,5 | 64,7 |

Примітки: ППЦ – позитивна передбачувальна цінність;

 НПЦ – негативна передбачувальна цінність.

Проведення ЧПБП під УЗ-контролем вимагає адекватного анестезіологічного супроводу, який обирався виходячи з розроблених нами критеріїв, і у поєднанні з місцевим знеболенням при збереженій свідомості у всіх випадках був достатнім. Його ускладнення спостерігалися у 28 (8,0%) хворих, що достовірно (p<0,001) рідше, ніж при використанні тільки місцевої анестезії або поєднанні її з наркотичними анальгетиками центральної дії (відповідно 20,1% і 16,7%). Вивчення причин відмови від ЧПБП у 10 обстежених з ХВГ С із застосуванням розробленої нами комп'ютерної програми обробки результатів психологічного тестування виявило у 7 в них психопатологічні реакції, які виявлялися в соціальній дезадаптації з порушенням адекватного відношення до процесу діагностики і лікування.

Матеріал, придатний для гістологічного аналізу, при ехоконтрольованій ЧПБП було отримано в 532 (95,8%) випадках, що значно вище за літературні дані – 67-69% (за К. П. Ма'єр, 1999), завдяки використанню розробленого нами комплексу заходів, включаючи вибір максимально можливого діаметру голки без збитку для безпеки за рахунок використання УЗ-контролю і доступу через БАВ. Встановлено, що збільшення діаметру голки з 18 G (діаметр 1,2 мм) до 16 G (діаметр 1,6 мм) забезпечує отримання якіснішого матеріалу. Всупереч широко поширеній думці про збільшення кількості ускладнень при використанні голок більшого калібру (Н. В. Нуднов, 1995; Н. Д. Ющук, 2002; S. L. Friedman, 2003), ми не виявили достовірних відмінностей в частоті несприятливих наслідків пункції при застосуванні голок-трепанів 18 G і 16 G. Останні визнані оптимальними для ЧПБП під УЗ-контролем.

Оптимальним для контролю трепанбіопсії печінки при ХГ на всіх етапах є УЗД з ДГ як доступний метод, що надає можливість візуалізації органу і інструменту в реальному масштабі часу і не пов'язаний з променевим навантаженням. Важливим моментом підготовки до ЧПБП є позиціювання з вибором БАВ – ехографічно визначуваної обмеженої ділянки тканин і паренхіми від УЗ-датчика до зони інтересу, через яку передбачається проведення пункційного втручання. В цілому БАВ для виконання черезшкірної біопсії печінки вдалося знайти в переважній більшості – 497 (98,0%) випадків. Продемонстровано, що клінічно значущі крововиливи виникають внаслідок пошкодження судин діаметром 2,5 мм і вище (при нормальному згортанні крові). Особливо слід зазначити роль УЗ-навігації в попередженні травматизації міжреберних артерій і вен. Розташування цих судин по нижньому краю ребра не дозволяє їх виявити пальпаторно, що істотно підвищує ступінь ризику геморагії при «сліпих» пункціях.

Візуалізація пункційної голки на всьому протязі під час всього процесу пункції є найважливішою умовою безпеки ЧПБП, у зв'язку з чим були розроблені прийоми по її поліпшенню у вигляді: 1) заповнення повітрям внутрішнього каналу порожнистої голки, 2) варіації положення датчика щодо голки при використанні техніки «вільної руки», 3) ініціації штучних допплерографічних артефактів від кінця голки – колірного «віночка» або «ореолу» в паренхімі навколо дистального кінця голки в результаті його руху, і твінклінг-артефакту, що виникає на межі розділу середовищ різної щільності та вказує точну локалізацію чужорідного тіла (голки).

При порівняльному аналізі ефективності «сліпої» і ехоконтрольованої ЧПБП переконливо підтверджені переваги останньої. Ехоконтрольована пункція дозволяє отримати достовірно якісніший матеріал для гістологічного дослідження, ніж сліпа, що полягає в меншому числі випадків його фрагментації (14,4% проти 32,8%) і більшій кількості репрезентативних, тобто тих, що містять не менше 4 часточок і 3 портальних трактів, біоптатів (83,6% проти 68,8%) (табл. 4).

Таблиця 4.

**Результативність «сліпої» і ехоконтрольованої ЧПБП**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Параметр | «Сліпа» ЧПБП, n=64 | Ехоконтрольована ЧБПБ, n=85 |
| абс. | % | абс. | % |
| Інформативність | 60 | 93,8 | 83 | 97,6 |
| Фрагментований матеріал | 21 | 32,8 | 12\* | 14,1 |
| Репрезентативний матеріал | 44 | 68,8 | 71\* | 83,5 |

Примітка: \* відмінності достовірні (p<0,05).

Частота неінформативних біопсій, тобто таких, що не дозволили отримати достатньої для приготування гістологічного препарату кількості тканини печінки, або що містили фрагменти інших тканин, не мала в групах, що вивчалися, значущих відмінностей, проте перевага УЗ-контролю в таких випадках полягала в можливості проведення повторної пункції одразу ж після першої, не піддаючи хворого повторної госпіталізації і застосуванню анестезії. Такий підхід при «сліпій» біопсії, з урахуванням повідомлень Н. Д. Ющук із співавт., 2002 і J.-F. Cadranel et al., 2000 про значну (до 70%) частоту ускладнень при двократному проколюванні капсули печінки, нами не застосовувався; повторні ЧПБП повторювали не раніше ніж через 7 днів після першого втручання. Таким чином, використання ехографічного контролю ЧПБП дозволяє достовірно (p<0,001) підвищити якість (на 18,4%) і репрезентативність (на 14,8%) біоптата в порівнянні зі «сліпою» біопсією.

Відомо, що ефективність і безпека ЧПБП знаходиться в безпосередній залежності від досвіду і кваліфікації лікаря (J.-F. Cadranel et al., 2000; Н. Д. Ющук із співавт., 2002). Для вирішення проблеми навчання фахівців виконанню пункційних втручань під УЗ-контролем нами було розроблено і запатентовано фантом, за ехографічним і механічним характеристикам близький до тіла людини. У фантомі реалізовані можливості: 1) відпрацьовування техніки УЗ-візуалізації дистального кінця голки при різних площинах сканування з виведенням всього біопсіонного каналу на екран; 2) відпрацьовування самого процесу біопсії із застосуванням того самого обладнання і інструментарію, що і в клінічній практиці; 3) моделювання ускладнених клінічних завдань (наприклад, виконання ЧПБП за наявності вогнищевих утворень в проекції пункційного каналу) та ін.

З метою оцінки наслідків ЧПБП нами розроблено і захищено патентом метод контролю геморагії по біопсіонному каналу із застосуванням енергетичного допплерівського картування (ЕДК) і імпульсної ДГ. Проведені у 98 пацієнтів дослідження показали, що в режимах ЕДК можливо візуалізувати потік рідини по пункційному каналу, оцінити його інтенсивність, фіксувати час тромбування. Режим імпульсної ДГ дозволяє отримати криву потоку крові і імовірно виявити джерело постпункційної геморагії (артерія, вена або їх поєднання), прогнозувати динаміку геморагії і об'єм крововиливу у вільну черевну порожнину. Перевагою даного способу є можливість раннього (одразу після виникнення) виявлення кровотечі, її якісної і кількісної оцінки, прогнозування розвитку, і документування факту наявності або відсутності геморагічних ускладнень. Встановлено, що після контрольного огляду безпосередньо після пункції наступне УЗД доцільно проводити на 7-ій хвилині. Виявлення стабільного або зростаючого потоку крові по пункційному каналу є показанням до застосування заходів з купірування геморагії. За відсутності витікання крові або потоці крові, який убуває (не менше ніж на 50% в порівнянні з початковою величиною), пацієнтам показано спостереження і контрольний огляд на 30-ій хвилині після пункції. В ці терміни виявляються і можливі внаслідок кровотечі ускладнення: локальні гематоми, вільна рідина (кров) в черевній порожнині.

Для профілактики витікання крові з пункційного каналу у вільну черевну порожнину, в т.ч. у пацієнтів груп ризику (при порушенні згортання крові, вираженій анемії та ін.) було розроблено і запатентовано метод, заснований на попередньому (за 1-2 доби) формуванні зони локального спайкового процесу в місці передбачуваного проколу капсули печінки за допомогою черезшкірного пункційного ехоконтрольованого введення між парієтальною очеревиною і капсулою 96% етилового спирту.

Для профілактики і купірування геморагічних ускладнень запропоновані ехоконтрольовані пункційні методики досягнення гемостазу за ходом біопсіонного каналу – локальне введення етанолу і високоенергетична лазерна дія. Показанням до їх застосування є наявність постпункційної геморагії за біопсіонним каналом, що виявляється при ДГ, або високий ризик її розвитку у зв'язку з пониженим згортанням крові, прогнозованим проходженням траєкторії пункційного каналу через кровоносну судину за відсутності БАВ, асцитом та ін. Не виявлено безпосередніх і віддалених негативних наслідків введення етилового спирту і високоенергетичної лазерної дії. Стійкий гемостатичний ефект досягнуто в 95,2% і 100% відповідно. Методика локального введення спирту в печінку під УЗ-контролем може бути також використана для інтратканинного введення будь-яких інших медикаментозних засобів.

Використання даних способів профілактики і купірування геморагії по біопсіонному каналу сприяє розширенню спектру показань до ЧПБП і дозволяє проводити її хворим, у яких раніше така маніпуляція вважалася нездійсненною: пацієнтам програмного гемодіалізу, хворим з порушеннями згортання крові, асцитом, анемією та ін.

Аналіз частоти і причин ускладнень ЧПБП під УЗ-контролем демонструє високий рівень безпеки процедури. Всього виявлено 11 (2,0%) випадків ехографічно візуалізованих геморагічних ускладнень: гематоми діаметром до 4 см, об'ємом до 3 см3 (5), геморагія по пункційному каналу (6). Тільки одному хворому за наявності гематоми були призначені внутрішньовенно препарати, які поліпшують судинно-тромбоцитарний гемостаз, а в 2 (0,4%) випадках були використані мінімально інвазивні заходи купірування геморагії (локальне введення етанолу і лазерна фотокоагуляція каналу). В наших дослідженнях при ехоконтрольованій ЧПБП не спостерігалося ускладнень, які викликали зміну показників крові або необхідність в лапаротомії для їх купірування, що мало місце при «сліпій» біопсії. Біль в місці пункції потребував медикаментозного купірування у 23 (4,6%) хворих, що значно рідше, ніж при «сліпих» біопсіях в наших спостереженнях – в 32,8% (табл. 5) і за літературними даними – до 16% (J.-F. Cadranel et al, 2000). Не зареєстровано випадків гнійно-запальних ускладнень, пошкодження жовчних проток і витікання жовчі в черевну порожнину, пошкодження інших органів, які описуються J.-F. Cadranel та іншими як вірогідні при біопсії печінки. З цього виходить, що при УЗ-контролі втручання і дотриманні заходів профілактики ускладнень ЧПБП не несе загрози життю і здоров'ю пацієнта.

Таблиця 5.

**Кількість ускладнень ЧПБП в залежності від способу контролю пункції**

|  |  |
| --- | --- |
| Ускладнення | Спосіб контролю |
| «Сліпі»,n=64 | УЗ,n=92 | УЗ+ДГ,n=415 |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Геморагічні | 7 | 10,9 | 6 | 6,5 | 5 | 1,2 |
| в т.ч. такі, що потребували лапаротомії | 1 | 1,6 | ⎯ | ⎯ | ⎯ | ⎯ |
| Біль, що потребував купірування | 21 | 32,8 | 5 | 5,4 | 18 | 4,3 |

Слід зазначити, що спостережувана нами при «сліпій» ЧПБП частота геморагічних ускладнень – 10,9% – нижча, ніж приводиться в літературі – до 26,6% (J.-F. Cadranel et al., 2000). Порівняльний аналіз частоти геморагічних ускладнень при різних методах наведення пункційної голки свідчить про майже двократне її зниження в результаті застосування УЗ-контролю в В-режимі в порівнянні зі «сліпою» ЧПБП і більш ніж в 9 разів при використанні кольорової ДГ (див. табл. 5), головним чином, за рахунок вибору БАВ, а також своєчасного виявлення і купірування постпункційної геморагії. Використання УЗ-контролю дозволило також достовірно знизити кількість негеморагічних ускладнень ЧПБП.

Були розроблені і апробовані методичні підходи до виконання ЧПБП групам пацієнтів, у яких раніше такі втручання не виконувалися у зв'язку з високим ризиком ускладнень.

Обов'язковою умовою безпеки ЧПБП є затримка дихання для утримання правої частки печінки в статичному положенні. Дітям до 14 років (37 випадків) ЧПБП виконували під загальним наркозом, дихання затримували на 5-10 сек. механічно. У 20 (51,1%) дітей випробовували утруднення в УЗ-візуалізації голки: внаслідок малих розмірів тіла пацієнта і тонкого шару підшкірної жирової клітковини ділянка проколу капсули печінки знаходилася в безпосередній близькості до скануючої поверхні УЗ-датчика. Оптимізацію ехографічної навігації здійснювали шляхом створення буферної зони між датчиком і капсулою печінки за допомогою введення фізіологічного розчину. У зв'язку з малими розмірами печінки при ЧПБП у 4 (10,8%) дітей вагою до 30 кг для пункції використовували голку 18 G завдовжки 100 мм. У всіх випадках матеріал отримували із стандартної зони – VII сегменту. Ускладнень ЧПБП в даній групі не спостерігали.

Трансплантація нирки пацієнтам програмного гемодіалізу, які в 17-90% мають ХВГ В і/або С, з подальшою імуносупресією може привести до загострення ХВГ аж до фульмінантних форм, лікування якого викликає розвиток кризу відторгнення трансплантата. Для вирішення питання про можливість трансплантації нирки якнайповнішу інформацію може надати оцінка гістологічних змін тканини печінки. Проте ЧПБП таким хворим не виконується, що мотивується пониженим згортанням крові внаслідок прийому антикоагулянтів (В. И. Черний, 2000; P. M. Ambuhlet al., 1997; J. R. Guidry et al., 2001). При порівняльному аналізі стану гемостазу хворих на ХВГ з нормальною функцією нирок (20) і пацієнтів програмного гемодіалізу (11) не виявлено достовірних відмінностей; в жодному випадку в останній групі не було виявлено ознак гіпокоагуляції, навпаки, у 4 (36,4%) з них лабораторні дані свідчили про наявність гіперкоагуляції. Але всі ці пацієнти були віднесені нами до групи ризику у зв'язку з істотною (p<0,001) анемією, низьким рівнем гематокриту і гемоглобіну, що може привести до розвитку тяжких наслідків навіть при незначному об'ємі геморагії. У зв'язку з цим при проведенні ЧПБП у них були використані методи профілактики геморагії, зокрема, ініціація локального спайкового процесу (у всіх 11 хворих), превентивна лазерна фотокоагуляція біопсіонного каналу (у 6) або локальне введення етанолу (у 5). У всіх пацієнтів було отримано репрезентативний матеріал, ускладнень ЧПБП не спостерігали.

Із застосуванням вищезгаданих заходів профілактики ускладнень були також успішно виконані 2 ЧПБП трансплантованої печінки.

При зіставленні результатів цитологічного і гістологічного аналізу біоптатів печінки при ХГ встановлено, що тонкоголкова біопсія печінки не надає достатньої достовірної інформації для адекватної оцінки патологічного процесу в печінці (у 63,5% матеріал був неінформативний, в решті мазків виявлялися лише непрямі ознаки патологічного процесу, які не вказували на його етіологію і ступінь вираженості); поставлену задачу може вирішити гістологічне дослідження матеріалу, що отримується при трепанбіопсії печінки.

У 286 випадках гістологічні зміни оцінювалися напівкількісним методом за системою В. В. Сєрова (1996). Визначали гістологічний індекс ступеня активності (ГІСА) ХГ, що включає бальну характеристику наступних морфологічних феноменів: некроз гепатоцитів, дистрофія гепатоцитів, запальна інфільтрація, зміни синусоїдів, ураження жовчних проток, а також гістологічний індекс стадії захворювання (ГІСЗ), що характеризує ступінь фіброзу.

Найбільш значущим (за кількістю балів) компонентом ГІСА для всіх ХГ був некроз. Найбільший ГІСА спостерігався при токсичному ХГ, для якого характерні також максимальні показники дистрофії гепатоцитів, ураження жовчних проток, змін в синусоїдах та високий ГІСЗ.

Серед вірусних ХГ найбільш висока активність процесу відмічена при ХВГ С (як ізольованому, так і асоційованому з іншим вірусним гепатитом); переважно за рахунок наявності лімфоїдного інфільтрату і некрозу. Слід зазначити, що ступінь лімфоїдної інфільтрації, як типової ознаки ХВГ С (В. В. Серов с соавт, 1996), при ньому максимальна і є більш значущою складовою ГІСА в порівнянні з іншими ХГ.

Для аутоімунного гепатиту був типовим високий рівень дистрофії гепатоцитів на тлі мінімальних змін в синусоїдах, слабкої запальної інфільтрації, а також максимальний показник ГІСЗ.

Слабка активність запалення зазвичай характеризувалася низьким ступенем дистрофічних змін, збереженням прикордонної пластинки в більшості портальних трактів, наявністю дрібновогнищевих східчастих некрозів з розповсюдженням інфільтрату в часточку на невелику глибину. Про максимальну активність гепатиту з трансформацією в цироз свідчило розростання жовчних проток, проникнення сполучної тканини в часточку на велику глибину.

Загальною рисою для ХГ різної етіології були слабкі кореляційні зв'язки між різними компонентами запального процесу і стадією захворювання. Ступінь активності найчастіше відповідав стадії хронізації процесу, проте відмічені і їх розбіжності, наприклад, збережена помірна активність гепатиту при різко вираженому склерозі. Не дивлячись на те, що між деякими з ознак, що вивчаються, є лінійна залежність, вона недостатня для підтвердження тісної лінійної кореляції вимірюваних ознак при обраному рівні значущості (0,05). Тому жодна з ознак не може бути передбаченою за значенням, відповідному іншій ознаці, і, отже, жоден з вивчених компонентів патологічного процесу в печінці при ХГ не може бути виключений з розгляду. Це дозволяє говорити про безнадлишковість набору виділених ознак (шкали В. В. Сєрова).

Не виявлено достовірного взаємозв'язку (p>0,05) гістологічних змін і клініко-лабораторних показників – коефіцієнт кореляції між біохімічною активністю гепатиту і ГІСА склав r=-0,02, біохімічною активністю гепатиту і ГІСЗ – r=-0,22, між вірусним навантаженням і ГІСА – r=-0,21, вірусним навантаженням і ГІСЗ – r=0,32. Не встановлено також взаємозв'язку між вираженістю гістологічних змін і ехографічною картиною печінки (включаючи симптом ехостигми). Ці факти вказують на відносність даних біохімічних, вірусологічних і УЗ досліджень як критеріїв оцінки ступеня тяжкості ХВГ С.

Розроблено метод вибору схеми неспецифічної терапії хворих на ХВГ С, яким противірусна терапія не може бути проведена з різних причин, заснований на корекції провідної ланки патологічних змін за даними гістологічного дослідження, який дозволяє обирати препарати, ґрунтуючись на доказових цифрових параметрах. Доведена велика ефективність цього методу в порівнянні з емпірично обираною терапією в купіруванні цитолітичного і холестатичного синдромів (градієнти АлАТ відповідно 58,4±34,0 і 31,5±18,2 Од/л, загального білірубіну 11,3±8,4 і 4,9±3,5 µмоль/л), що сприяє поліпшенню самопочуття пацієнта.

Дисплазію гепатоцитів (частіше крупноклітинну, рідше дрібноклітинну, іноді їх поєднання), яка, на думку низки авторів, є проміжною стадією розвитку ГЦК (П. Е. Крель, 2004; Т. Н. Лопаткина с соавт., 2002), спостерігали при будь-якому ступені активності гепатиту і на будь-якій стадії фіброзу. Таким чином, слабка вираженість гістологічних змін в печінці не виключає ризику розвитку онкологічного процесу. При ХВГ С було виявлено 2 чинники онкологічного ризику: 1) виражені фібротичні зміни (трансформація в цироз), при яких частота дисплазії гепатоцитів, за нашими даними, в 12,8 разів вища, ніж при ХВГ С в доциротичній стадії (відповідно 3,8% і 48,6%, p<0,001) і більш ніж вдвічі перевищує цифри, які приводяться в літературі (J. R. Craig et al., 2005) – 20,3%; 2) поєднання ХВГ С з ХВГ В, яке підвищує ризик канцерогенезу в 12,3 разів в порівнянні з ізольованим ХВГ С (відповідно 3,8% і 46,7%, p<0,001). Облік ступеня детермінованого ХВГ ризику розвитку ГЦК дозволяє обрати адекватну тактику терапії гепатиту і оптимізувати терміни динамічного контролю.

З урахуванням відомостей про нерівномірне ураження печінки при ХГ для об'єктивізації гістологічного висновку були запропоновані наступні заходи: 1) стандартизація зон отримання матеріалу для гістологічного дослідження (за інформативністю і безпекою оптимальною зоною є VII сегмент печінки на глибині 5 см, за відсутності безпечного доступу – V сегмент на тій самій глибині); 2) документування зони біопсії на УЗ-знімку; 3) виконання послідовної двократної біопсії з V і VII сегментів печінки. Реалізація цих заходів можлива тільки за умови УЗ-контролю ЧПБП.

48 хворим на ХВГ одночасно було виконано 2 ЧПБП під УЗ-контролем з різних зон печінки (V, VII сегменти). У всіх випадках було отримано матеріал, достатній для аналізу. При такій біопсії травматизація капсули печінки дещо більше, ніж при одноразовій ЧПБП, і вищий ризик геморагічних ускладнень. У зв'язку з цим у всіх випадках для навігації ЧПБП використовували ДГ, у 20 (41,7%) пацієнтів використовували ініціацію локального спайкового процесу в місці пункції, у решти хворих допплерографічно оцінювали тромбування біопсіонного каналу, за необхідності застосовували заходи з досягнення гемостазу. В літературі повідомляється про підвищення в 2 рази і більше ризику розвитку ускладнень при збільшенні кількості проколів печінки (Н. Д. Ющук, 2002; J.-F. Cadranel et al., 2000), але в наших дослідженнях за рахунок застосування заходів профілактики частота розвитку ускладнень при послідовній двократній ЧПБП не мала статистично значущих відмінностей від такої при одноразовій біопсії.

При гістологічному дослідженні встановлено, що у 23 (47,9%) пацієнтів спостерігалися значущі відмінності в ступені активності гепатиту і стадії фіброзу між біоптатами з V і VII сегментів. Вираженість відмінностей була така, що могла зробити вплив на ухвалення рішення про тактику ведення хворого. Зроблений висновок про нерівномірність гістологічних змін в печінці, що узгоджується з даними літератури (Д. В. Комарова, 1999; К. П. Майер, 1999). У 31,2% випадків активність гепатиту і/або стадія фіброзу були вищі в VII сегменті, що вказує на пріоритет даної зони як стандартної для ЧПБП. Послідовна двократна біопсія з V і VII сегментів, за нашими спостереженнями, підвищує інформативність діагностичної пункції печінки на 16,7%. Тому вона повинна виконуватися у випадках, коли потрібна якнайповніша оцінка патологічних змін в тканині печінки, наприклад, за наявності чинників ризику дисплазії гепатоцитів.

Зміни морфологічної картини печінки після проведеного курсу противірусної терапії є критерієм її ефективності (В. В. Горбаков, 1997). Для мінімізації суб'єктивного чинника в оцінці результатів лікування оцінювали динаміку кожного з компонентів запального процесу із застосуванням системи напівкількісної оцінки (В. В. Сєров, 1996 р.). Порівняльний аналіз біоптатів у хворих на ХВГ С до і після лікування послужив основою для наступних висновків: 1) в результаті противірусної терапії, як правило, ослабляється активність запального процесу, переважно за рахунок зниження рівня лімфогістіоцитарної інфільтрації і глибини некрозів; 2) спостерігається зменшення вираженості інших компонентів патологічного процесу, але їх внесок (у балах) в загальне зниження ГІСА, що становить від 3,2% до 55,8%, є менш істотним.

Динаміка фіброзу в процесі лікування ХВГ С неоднозначна і не залежить ні від початкових значень активності і фіброзу, ні від клініко-лабораторних показників (включаючи результати серологічних і вірусологічних досліджень). Спостерігається як прогресування фіброзу, так і його стабілізація або зворотний розвиток. Якщо ж в біоптатах печінки хворих на ХВГ С до лікування спостерігаються вогнища клітинного і/або ядерного поліморфізму, то такі ж або більш виражені зміни залишаються і після курсу противірусної терапії.

Моніторинг перебігу захворювання проводився шляхом аналізу біоптатів, отриманих з однієї стандартної зони. Це забезпечувало достовірність виявлених тенденцій, і дозволило стверджувати, що виявлені зміни вираженості гістологічних ознак є наслідком проведеної терапії, а не пов'язані з нерівномірним розповсюдженням патологічного процесу в різних ділянках печінки. Отримання матеріалу з однієї зони можливо тільки із застосуванням ехоконтрольованих ЧПБП.

Нами показано, що ехоконтрольовані пункційні втручання можуть використовуватися і для стимуляції регенерації печінки при ХГ з вираженими фібротичними змінами. Запропонований спосіб черезшкірної пункційної лазерної скарифікації печінки, заснований на: 1) відомому регенеруючому ефекті механічних або термічних пошкоджень тканини печінки; 2) власних клінічних спостереженнях позитивного клініко-лабораторного ефекту NdYAG-лазерної фотокоагуляції пункційного каналу в цілях гемостазу; 3) літературних даних про морфологічні зміни, що виникають в зоні високоенергетичного лазерного пошкодження печінки. Для обґрунтування даного способу проведені експериментальні дослідження на 15 тваринах (собаках), в ході яких виявлені регенераторні процеси в печінці в зоні NdYAG-лазерної дії, що підтверджує висловлене припущення про можливість застосування високоенергетичного лазерного випромінювання для стимуляції регенераторних процесів в печінці при ХГ з вираженими фібротичними змінами шляхом черезшкірного впливу під УЗ-конролем.

# ВИСНОВКИ

В дисертації приведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми підвищення ефективності діагностики, прогнозування і моніторингу перебігу ХГ шляхом розробки і впровадження комплексу ехоконтрольованих безпечних черезшкірних пункційних втручань, і оптимізації УЗД як діагностичного методу.

1. УЗД за стандартним протоколом недостатньо результативні в діагностиці ХГ (чутливість – 20,2%, специфічність – 84,0, точність – 53,0%). Найбільш інформативною є запропонована нами УЗ-ознака ехостигми (чутливість – 70,6%, специфічність – 91,7%, точність – 78,4%), морфологічним субстратом якої є ділянка вираженого постзапального фіброзу.
2. Використання УЗ-контролю при ЧПБП дозволяє достовірно (p<0,001) підвищити якість (на 18,4%) і репрезентативність (на 14,8%) біоптата в порівнянні зі «сліпою» біопсією і знизити кількість негеморагічних ускладнень в 6,1 разів (з 32,8% до 5,4%) і геморагічних – в 1,7 разів (з 10,9% до 6,5%). Для навчання методиці ехоконтрольованої ЧПБП запропонований фантом, за механічним і ехографічним характеристикам наближений до тканин людини.
3. Використання ДГ, переважно ЕДК, і запропонованих нами прийомів поліпшення візуалізації голки при виконанні ЧПБП дозволило достовірно знизити частоту геморагічних ускладнень в 5,4 разів (з 6,5% до 1,2%) в порівнянні з УЗ-контролем в В-режимі, в 9,1 разів – в порівнянні зі «сліпою» біопсією.
4. Анестезіологічний супровід, що обирається за розробленою нами схемою, у поєднанні з місцевим знеболенням при збереженій свідомості забезпечує достовірне зниження ускладнень (до 8,0%) в порівнянні з використанням тільки місцевої анестезії (20,1%) або її поєднання з наркотичними анальгетиками центральної дії (16,7%). Причиною відмови пацієнта від ЧПБП в 70% випадків є психопатологічні реакції, обумовлені наявністю захворювання.
5. Запропонований спосіб допплерографічної оцінки геморагії по ходу пункційного каналу дає можливість об'єктивно прогнозувати динаміку її розвитку і швидкість тромбування каналу. Найбільш інформативним терміном динамічного контролю після пункції є 1-а, 7-а і 30-а хвилини.
6. Методом профілактики геморагічних ускладнень може бути ехоконтрольована ініціація локального спайкового процесу в передбачуваному місці проколу капсули печінки. Високоенергетична лазерна і хімічна коагуляція пункційного каналу під УЗ-контролем є високоефективними (відповідно 100,0% і 95,2%) способами як профілактики, так і купірування геморагічних ускладнень ЧПБП. Застосування вказаних заходів дозволяє безпечно виконувати біопсію печінки в групах ризику – у пацієнтів програмного гемодіалізу, хворих з гіпокоагуляцією, реципієнтів печінкових трансплантатів та ін.
7. Тонкоголкова аспіраційна біопсія печінки з цитологічним дослідженням не надає достатньої інформації про активність і стадію ХГ. Методом вибору є біопсія голкою-трепаном 16 G, що дозволяє без підвищення ризику ускладнень отримати достовірно більш якісний (у 85,9%) і репрезентативний (83,5%) матеріал, ніж голка 18 G (відповідно 73,1% і 62,8%).
8. УЗ-картина при ХГ не відображає вираженості гістологічних змін в печінці; біохімічні показники і вірусне навантаження при ХВГ слабо корелюють з гістологічною активністю гепатиту (відповідно r=-0,02 і r=-0,21, p>0,05) і ступенем фіброзу (відповідно r=-0,22 і r=0,32, p>0,05), і не можуть служити достовірними критеріями оцінки останніх.
9. Для виявлення груп ризику розвитку ГЦК дослідження біоптата з печінки повинне включати оцінку дисплазії гепатоцитів, частота якої складає при ХВГ С в доциротичній стадії – 3,8%, поєднаному ХВГ В+С – 46,7%, ХВГ С з трансформацією в цироз – 48,6%.
10. За даними двократної ехоконтрольованої ЧПБП, гістологічні прояви гепатиту в різних ділянках печінки відрізняються в 47,9% випадків. Оптимальною за інформативністю і безпекою стандартною зоною для ЧПБП при ХГ є VII сегмент, за відсутності БАВ до нього – V сегмент печінки. Послідовна ЧПБП з обох сегментів підвищує інформативність пункції печінки при ХГ на 16,7%.
11. Достовірна оцінка динаміки морфологічних змін можлива тільки при аналізі біоптатів, отриманих під УЗ-контролем з однієї стандартної зони. Патогенетичне лікування ХВГ (за неможливістю проведення противірусної терапії), що обирається за результатами багатокомпонентного гістологічного аналізу біоптатів по В. В. Сєрову, достовірно підвищує в порівнянні з емпіричною ефективність купірування цитолітичного (градієнти АлАТ відповідно 58,4±34,0 і 31,5±18,2 Од/л) і холестатичного (градієнти загального білірубіну 11,3±8,4 і 4,9±3,5 µмоль/л) синдромів.
12. Застосування запропонованого методу високоенергетичної лазерної фотокоагуляції паренхіми печінки під УЗ-контролем при ХГ з вираженим фібротичним компонентом сприяє її регенерації, поліпшенню клініко-лабораторних показників перебігу захворювання.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

* 1. При УЗД печінки для виявлення ХГ необхідно оцінювати наявність симптому ехостигми, що виявляється у візуалізації гіперехогенної точкової структури розміром 0,5-1,0 мм, без ефекту дистального посилення і загасання, на судинній стінці в місці впадання у власну середню печінкову вену її правої гілки.
	2. Біопсія печінки при дифузній патології повинна виконуватися: всім пацієнтам з ХВГ, токсичним і аутоімунним ХГ до початку лікування для морфологічної верифікації діагнозу, оцінки активності і стадії гепатиту, хворим на ХВГ після курсу противірусної терапії для оцінки її результатів; хворим з криптогенним ХГ для диференціальної діагностики хронічних дифузних захворювань печінки.
	3. Оптимальним способом виконання біопсії печінки є черезшкірна пункція голкою-трепаном 16 G завдовжки 150 мм з транспарієтального доступу через 7-9 міжребер'я справа під кутом 30-50о до капсули печінки.
	4. Для забезпечення безпеки і ефективності ЧПБП повинна проводитися під безперервним УЗ-контролем, з використанням прийомів по поліпшенню візуалізації голки. Для вибору БАВ і контролю переміщення голки перевагу слід віддавати кольоровій ДГ (ЕДК).
	5. Для забезпечення достовірності і порівнянності даних гістологічного аналізу при ХГ біоптат повинен бути отриманий строго зі стандартної зони з обов'язковим документуванням моменту взяття матеріалу. Оптимальною за інформативністю і безпекою зоною є VII сегмент печінки, при неможливості виконання біопсії з неї матеріал слід забирати зі стандартної зони другого порядку – V сегменту печінки.
	6. Наявність в печінці об'ємного утворення не є протипоказанням до ЧПБП, яка може бути виконана зі стандартної зони першого або другого порядків за звичайною або альтернативною траєкторією доступу (з міжребер'я вище і нижче зі зміною нахилу датчика), або з іншої доступної зони правої частки печінки при одночасній візуалізації вогнища і дистального кінця біопсіонної голки з відповідним УЗ-документуванням; за наявності кісти печінки зона біопсії не повинна розташовуватися ближче за 1 см від її капсули.
	7. Навчання фахівців техніці виконання ЧПБП під УЗ-контролем необхідно проводити з використанням тренажерів, оптимальним з яких є фантом з желатиновим наповнювачем і органічними імітаторами органів-мішеней.
	8. Анестезіологічний супровід при ЧПБП повинен при збереженій свідомості поєднувати атаралгезію, нейролептаналгезію або гіпноальгоседацію, що обираються з урахуванням наявності супутніх захворювань і стану детоксикаційної функції печінки, з місцевою анестезією в зоні шкірної надсічки.
	9. При відмові хворого від ЧПБП хворим на ХВГ необхідна оцінка психологічного статусу для виявлення і корекції психопатологічних реакцій як можливих причин неадекватного відношення до лікувально-діагностичного процесу.
	10. Після ЧПБП через 1, 7 і 30 хвилин необхідно проводити контрольний УЗ-огляд зони втручання, зокрема, біопсіонного каналу, із застосуванням ДГ, переважно ЕДК, для виявлення можливої постпункційної геморагії. За наявності такої доцільна її якісна і кількісна оцінка в режимі імпульсної ДГ для прогнозування подальшого розвитку.
	11. При постпункційній геморагії, яка зростає, досягти гемостазу можна шляхом лазерної фотокоагуляції каналу або введення в його просвіт етилового спирту, ці самі заходи можуть бути прийняті превентивно при прогнозованому ризику геморагічних ускладнень, зокрема, при гіпокоагуляційних станах, при пункції трансплантованої печінки, у пацієнтів програмного гемодіалізу та ін.
	12. В групі ризику постпункційної геморагії для її профілактики може бути використаний метод ініціації локального спайкового процесу в місці проколу капсули печінки шляхом локального введення етилового спирту.
	13. ЧПБП може бути виконана дітям будь-якого віку, рекомендується застосовувати загальну анестезію з можливістю керованої затримки дихання, а при масі тіла менше 30 кг – використовувати голки для трепанбіопсії меншого діаметру (18 G – 1,2 мм) і довжини 100 мм.
	14. При гістологічному аналізі біоптату кількісне визначення активності гепатиту і стадії фіброзу рекомендується проводити за шкалою оцінки В. В. Сєрова, з обов'язковою ідентифікацією дисплазії гепатоцитів як прогностичного чинника розвитку ГЦК.
	15. Для якнайповнішої оцінки патологічних змін в печінці, а також для підвищення виявлення груп онкологічного ризику ЧПБП може бути виконана послідовно з 2 зон печінки – переважно VII і V сегментів із застосуванням заходів профілактики геморагічних ускладнень.
	16. Для оцінки динаміки патологічного процесу необхідне виконання повторних ЧПБП строго з зони отримання матеріалу при першій біопсії, з порівняльною оцінкою змін кожного з компонентів запального процесу і стадії фіброзу.
	17. При неможливості проведення противірусного лікування ХВГ пацієнтові може бути призначена патогенетична терапія, що обирається з урахуванням переважаючих патоморфологічних змін за результатами напівкількісного гістологічного аналізу, для чого можливе використання комп'ютеризованої системи вибору препаратів.

**Список публікацій за темою дисертації**

1. Зубов А. Д. Опыт чрескожных вмешательств под контролем сонографии и компьютерной томографии в условиях диагностического центра / А. Д. Зубов, Ю. Э. Чирков, Н. В. Момот // Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. — 1997. — Т. 1, № 4. — С. 19—22. (*Особистий внесок – розробка вимог до проведення втручань, виконання 30% біопсій, аналіз й узагальнення результатів*).
2. Зубов А. Д. Пункционные вмешательства на гепатопанкреатической зоне под контролем компьютерной томографии / А. Д. Зубов // Променева діагностика, променева терапія : зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. — К., 2001. — Вип. 10. — С. 93—104.
3. Денисов В. К. Клініко-морфологічні паралелі при гепатопатіях у реципієнтів ниркових алотрансплантатів / В. К. Денисов, І. І. Деменкова, О. Д. Зубов // Трансплантологія. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 46—48. (*Особистий внесок – розробка методики й виконання всіх біопсій печінки, які проаналізовані в роботі, аналіз й узагальнення результатів*).
4. Зубов А. Д. Первый опыт чрескожной пункционной стимуляции регенерации печени под УЗИ-контролем при хронических гепатитах с исходом в цирроз с использованием NdYAG-лазера / А. Д. Зубов, С. И. Чередниченко // Променева діагностика, променева терапія : зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. — К., 2002. — Вип. 13. — С. 65—69. (*Особистий внесок – розробка методики й виконання 80% втручань, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).
5. Зубов А. Д. Биопсия печени под УЗИ-контролем у больных вирусным гепатитом при хронической почечной недостаточности / А. Д. Зубов, И. И. Деменкова // Променева діагностика, променева терапія : зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. — К., 2002. — Вип. 13. — С. 60—64. (*Особистий внесок – розробка методики й виконання всіх біопсій печінки, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).
6. Опыт работы отдела малоинвазивной хирургии диагностического центра / Т. Д. Бахтеева, Н. П. Лиховид, Н. В. Момот, А. Д. Зубов, Ю. Э. Чирков // Вестн. неотложной и восстановит. медицины. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 330—332. (*Особистий внесок – розробка вимог до проведення втручань, виконання 20% біопсій, аналіз й узагальнення результатів*).
7. Зубов А. Д. Чрескожные вмешательства под ультразвуковым контролем в диагностике и лечении заболеваний печени / А. Д. Зубов // Променева діагностика, променева терапія : зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. — К., 2002. — Вип. 13. — С. 55—59.
8. Зубов О. Д. Черезшкірна трепанбіопсія печінки під ультразвуковим контролем у діагностиці вірусного гепатиту С / О. Д. Зубов // Променева діагностика, променева терапія : зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. — К., 2003. — С. 189—192.
9. Зубов А. Д. Особенности анестезиологического пособия при чрескожной биопсии печени под ультразвуковым контролем при гепатитах / А. Д. Зубов, Д. А. Ковалев // Вестн. неотложной и восстановит. медицины. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 110—112. (*Особистий внесок – виконання всіх біопсій печінки, аналіз результатів*).
10. Зубов А. Д. Выбор иглы для чрескожной биопсии печени под ультразвуковым контролем / А. Д. Зубов // Вестн. неотложной и восстановит. медицины. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 308—311.
11. Зубов О. Д. Трансплантація фетальних гепатоцитів при терапії гепатиту С / О. Д. Зубов // Трансплантология. — 2004. — Т. 7, № 3. — С. 284—285.
12. Зубов А. Д. Допплерографический контроль как способ повышения безопасности диагностических и лечебных чрескожных вмешательств на печени / А. Д. Зубов // Променева діагностика, променева терапія. — 2004. — № 3. — С. 22—24.
13. Зубов А. Д. Пункционная стимуляция регенерации печени под УЗ-контролем с использованием Nd-YAG лазера при хронических гепатитах с исходом в цирроз / А. Д. Зубов // Хірургія України. — 2004. — № 4 (12). — С. 50—52.
14. Зубов А. Д. Диагностика диффузных заболеваний печени по результатам чрескожной трепанбиопсии под ультразвуковым контролем / А. Д. Зубов, И. В. Василенко // Крымский терапевтический журнал. — 2004. — № 1. — С. 96—102. (*Особистий внесок – виконання всіх біопсій печінки, аналіз й узагальнення результатів*).
15. Василенко И. В. Роль пункционных биопсий печени в диагностике диффузных и очаговых поражений печени / И. В. Василенко, А. Д. Зубов // Doktor. — 2004. — № 3. — С. 12—16. (*Особистий внесок – виконання всіх біопсій, аналіз й узагальнення результатів*).
16. Частота сочетанных поражений и исходы при хроническом вирусном гепатите С по данным пункционной биопсии / А. Д. Зубов, И. В. Василенко, О. В. Сенченко, В. В. Кобзева // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 1. — С. 47—49. (*Особистий внесок – виконання всіх біопсій, аналіз й узагальнення результатів*).
17. Зубов А. Д. Диагностика, купирование и профилактика кровотечений при чрескожных пункционных вмешательствах на печени под УЗ-контролем / А. Д. Зубов // Хірургія України. — 2005. — № 1 (13). — С. 144—146.
18. Василенко И. В. Частота дисплазии гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите С по данным пункционной биопсии под ультразвуковым контролем / И. В. Василенко, Н. В. Момот, А. Д. Зубов // Архив клин. и эксперим. медицины. — 2006. — Т. 15, № 1. — С. 38—41. (*Особистий внесок – виконання всіх біопсій, аналіз й узагальнення результатів*).
19. Зубов А. Д. Пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем при хроническом вирусном гепатите / А. Д. Зубов // Междун. мед. журнал. — 2006. — № 1. — С. 99—103.
20. Василенко И. В. Некоторые статистические закономерности морфологических проявлений хронических диффузных заболеваний печени / А. Д. Зубов, И. В. Василенко // Запорожский мед. журн. — 2006. — № 2. — С. 36—39. (*Особистий внесок – виконання всіх біопсій, аналіз й узагальнення результатів*).
21. Зубов О. Д. Роль ультразвукового дослідження в діагностиці хронічних гепатитів / О. Д. Зубов, О. Р. Калимон // Променева діагностика, променева терапія. — 2006. — № 1. — С. 27—31. (*Особистий внесок – УЗ-обстеження та виконання всіх біопсій печінки, аналіз й узагальнення результатів*).
22. Зубов А. Д. Выбор метода лучевой визуализации при чрескожных пункционных вмешательствах на печени / А. Д. Зубов // Вестн. неотложной и восстановит. медицины. — 2006. — Т. 7, № 2. — С. 172—174.
23. Зубов А. Д. Особенности внутренней картины болезни у больных хроническим вирусным гепатитом С / А. Д. Зубов // Укр. мед. альманах. — 2006. — № 3. — С. 47—49.
24. Зубов О. Д. Стандартизація зон біопсії печінки під ультразвуковим контролем при хронічних гепатитах / О. Д. Зубов // Променева діагностика, променева терапія. — 2006. — № 3. — С. 40—43.
25. Зубов А. Д. Диагностика хронических гепатитов по результатам чрескожной трепанбиопсии печени под ультразвуковым контролем / А. Д. Зубов // Укр. морфол. альманах. — 2006. — Т. 4. — С. 27—30.
26. Пат. 51575 А Україна, МПК7 А 61 К 35/407. Спосіб лікування вірусного гепатиту / О. Д. Зубов, О. В. Сенченко ; заявник та патентовласник Донецький держ. мед. університет. — № 2002075623 ; заявл. 09.07.2002 ; опубл. 15.11.2002, Бюл. № 5 (І ч.). (*Особистий внесок – розробка методу*).
27. Пат. 57517 А, Україна, МПК7 А 61 В 17/34. Спосіб здійснення пункційної біопсії печінки / О. Д. Зубов ; заявник та патентовласник Донецький держ. мед. університет. — № 2002119383 ; заявл. 26.11.2002 ; опубл. 16.06.2003, Бюл. № 6 (І ч.).
28. Пат. 58261 А Україна, МПК7 А 61 В 8/00. Спосіб малоінвазивного лікування цирозу печінки / О. Д. Зубов, О. Г. Грінцов, Ю. Ю. Євич ; заявник та патентовласник Донецький держ. мед. університет. — № 2002118794 ; заявл. 06.11.2002 ; опубл. 15.07.2003, Бюл. № 7 (І ч.). (*Особистий внесок – розробка методу*).
29. Пат. 2283060 С 1 Российская Федерация, МПК (2006) А 61 В 18/20. Способ лечения цирроза печени / А. Д. Зубов (Украина). — № 2005121684 ; заявл. 12.07.2005 ; опубл. 10.09.2006, Бюл. № 25.
30. Пат. 27257 Україна, МПК G 09 B 23/28. Тренажер для навчання виконання пункцій внутрішніх органів під контролем ультразвуку і комп’ютерної томографії / О. Д. Зубов, Ю. В. Думанський. — № u 200706082 ; заявл. 01.06.2006 ; опубл. 25.10.2007, Бюл. № 17 (І ч.). (*Особистий внесок – розробка методу*).
31. Пат. 27259 Україна МПК (2007/1) А 61 B 8/00. Спосіб ранньої діагностики кровотечі по пункційному каналу та прогнозування її розвитку / О. Д. Зубов. — № u 200706090 ; заявл. 01.06.2006 ; опубл. 25.10.2007, Бюл. № 17 (І ч.).
32. Пат. 2161910 С1 Российская Федерация, МПК (2006.01) А 61 В 8/06. Способ ранней диагностики кровотечения по пункционному каналу и прогнозирования его развития / А. Д. Зубов (Украина). — № 2007125393/14 ; заявл. 05.07.2007 ; решение о выдаче патента от 10.06.2008.
33. Zubov A. D. Liver Cell Transplantation / A. D. Zubov, V. G. Mykhalskyy // Progress in gastroenterology and hepatology : Falk Symposium 126. — Hannover (Germany), 2001. — P. 41. (*Особистий внесок – проведення втручань, аналіз й узагальнення результатів*).
34. Зубов А. Д. Диагностические пункции печени под УЗИ-контролем у детей / А. Д. Зубов // Променева діагностика, променева терапія. — 2002. — № 2. — С. 119.
35. Интрапортальное введение изолированных фетальных гепатоцитов под ультразвуковым контролем / В. В. Минин, А. Е. Кузьменко, А. Д. Зубов, Е. Ю. Куликова, А. В. Геев, Е. М. Матиско // Хирургия гепатопанкреатодуоденальной зоны : сб. научно-практ. и учебн. тезисов. — Донецк, 2003. — С. 77—78. (*Особистий внесок – розробка методики й виконання всіх втручань, аналіз результатів*).
36. Зубов А. Д. Роль интервенционного ультразвука в диагностике хронических гепатитов / А. Д. Зубов // Ультразвукова діагностика в гастроентерології : тези Міжнародної науково-практичної конференції. — К.: ВБО Український Допплерівський Клуб, 2006. — С. 31—32.
37. Зубов О. Д. Роль ехоконтрольованої пункційної біопсії печінки у виявленні групи ризику гепатоцелюлярної карциноми / О. Д. Зубов, І. В. Василенко // Променева діагностика, променева терапія. — 2007. — № 1. — С. 12—14. (*Особистий внесок – виконання всіх біопсій, аналіз й узагальнення результатів*).
38. Зубов О. Д. Фантом для навчання техніці виконання мінімально інвазивних втручань під контролем ехографії та комп’ютерної томографії / О. Д. Зубов // Променева діагностика, променева терапія. — 2008. — № 1. — С. 86—90. (*Особистий внесок – розробка фантома та вивчення його властивостей*).
39. Зубов А. Д. Опыт обучения пункционным вмешательствам под ультразвуковым контролем в Украине / А. Д. Зубов, Ю. В. Думанский // ІІІ конгрес Української асоціації фахівців з ультразвукової діагностики : матеріали й тези. — К.: ВБО Український Допплерівський Клуб, 2008. — С. 112—113. (*Особистий внесок – розробка програми навчання, аналіз результатів*).
40. Медведев В. Е. Использование допплеровских артефактов в улучшении визуализации иглы при чрескожных вмешательствах / В. Е. Медведев, А. Д. Зубов // ІІІ конгрес Української асоціації фахівців з ультразвукової діагностики : матеріали й тези. — К.: ВБО Український Допплерівський Клуб, 2008. — С. 130—131. (*Особистий внесок – розробка методики, виконання всіх втручань*).

**Аннотация**

**Зубов А. Д. Эхоконтролируемые минимально инвазивные вмешательства в диагностике и оценке результатов терапии хронических гепатитов.** — Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика и лучевая терапия. Государственное учреждение «Национальный институт рака». Киев, 2008 г.

Работа посвящена повышению эффективности диагностики, прогнозирования и мониторинга течения хронического гепатита (ХГ) путем разработки и внедрения комплекса безопасных эхоконтролируемых чрескожных пункционных вмешательств.

Повышена чувствительность (на 50,4%), специфичность (на 7,7%), точность (на 25,4%) метода УЗИ в диагностике ХГ за счет введения нового эхосимптома – эхостигмы, проявляющегося в визуализации на сосудистой стенке в месте впадения в собственную среднюю печеночную вену ее правой ветви гиперэхогенной точечной структуры размером 0,5-1,0 мм, без эффекта дистального усиления и затухания, морфологическим субстратом которой является участок выраженного поствоспалительного фиброза.

Разработана и научно обоснована концепция обязательной при ХГ чрескожной пункционной биопсии печени (ЧПБП), выполняемой иглой-трепаном через безопасное акустическое окно из стандартизированной зоны под непрерывным ультразвуковым контролем с допплерографией с применением способов визуализации иглы и мер профилактики осложнений. Установлено, что УЗ-контроль позволяет достоверно (p<0,001) повысить качество (на 18,4%) и репрезентативность (на 14,8%) биоптата по сравнению со «слепой» биопсией и снизить количество негеморрагических осложнений в 6,1 раза (с 32,8% до 5,4%) и геморрагических – в 1,7 раза (с 10,9% до 6,5%), а применение допплеровских методов снижает частоту последних в 5,4 раза (с 6,5% до 1,2%) по сравнению с УЗ-контролем в В-режиме и в 9,1 раза – по сравнению со «слепой» ЧПБП.

Разработаны методические приемы по подготовке пациента, включая анестезиологическое пособие. Для обучения методике эхоконтролируемой ЧПБП предложен фантом, по механическим и эхографическим характеристикам приближенный к тканям человека.

Разработан принципиально новый способ ранней диагностики, оценки и прогнозирования развития постпункционной геморрагии, заключающийся в визуализации в режиме ЭДК тока крови по каналу и количественной его оценки в режиме импульсной допплерографии непосредственно после ЧПБП, до появления клинической симптоматики.

Разработан комплекс нацеленных на профилактику и купирование геморрагических осложнений ЧПБП эхоконтролируемых пункционных вмешательств: инициация локального спаечного процесса, высокоэнергетическая лазерная и химическая коагуляция пункционного канала, имеющих высокую клиническую эффективность (95-100%). Применение указанных мер профилактики позволило сократить противопоказания к ЧПБП и разработать и внедрить методики выполнения ЧПБП пациентам, которым вмешательство ранее не выполнялось: детям раннего возраста, пациентам программного гемодиализа, больным с гипокоагуляцией, реципиентам печеночного трансплантата.

Установлено, что тонкоигольная биопсия печени с цитологическим исследованием при ХГ малоинформативна. Методами выбора являются биопсия иглой-трепаном 16 G, позволяющая без повышения риска осложнений получить достоверно более качественный (в 85,9%) и репрезентативный (83,5%) материал, чем иглой 18 G (соответственно 73,1% и 62,8%), и полуколичественная оценка морфологических изменений по шкале В. В. Серова. Статистический анализ не показал устойчивой корреляции между компонентами этой шкалы, что свидетельствует об ее безизбыточности, и между гистологическими изменениями и данными биохимических, вирусологических и ультразвуковых исследований, которые, следовательно, не могут служить достоверными критериями тяжести поражения печени при ХГ.

Рекомендовано при анализе биоптата оценивать наличие дисплазии гепатоцитов как предиктора индуцированной вирусным ХГ гепатоцеллюлярной карциномы; выявлены группы риска последней при вирусном ХГ С: выраженный фиброз с трансформацией в цирроз (дисплазия гепатоцитов выявлена в 48,6%) либо коинфекция вирусным ХГ В (46,7%), что достоверно выше, чем при моноинфекции в доцирротической стадии (3,8%).

По данным двукратной эхоконтролируемой ЧПБП установлено, что гистологические проявления гепатита в разных участках печени отличаются в 47,9% случаев. Для объективизации гистологического заключения, в т.ч. для оценки динамики морфологических изменений, были предложены следующие пути: 1) стандартизация зон получения материала для гистологического исследования (по информативности и безопасности оптимальной зоной является VII сегмент печени на глубине 5 см, при отсутствии безопасного доступа – V сегмент на той же глубине); 2) документирование зоны биопсии на УЗ-снимке; 3) выполнение последовательной двукратной биопсии из V и VII сегментов печени, что повышает информативность диагностики на 16,7%. Реализация этих мер возможна только при УЗ-контроле ЧПБП.

Разработан метод выбора схемы неспецифической терапии больных вирусным ХГ С (при невозможности проведения противовирусной терапии), основанный на коррекции ведущего звена патологических изменений по данным гистологического исследования, доказана достоверно большая эффективность этого метода по сравнению с эмпирически избираемой терапией в купировании цитолитического и холестатического синдромов.

Предложена и экспериментально обоснована новая техника эхоконтролируемой высокоэнергетической лазерной фотокоагуляции паренхимы печени при ХГ с выраженными фибротическими изменениями, которая способствует ее регенерации и улучшению клинико-лабораторных показателей течения заболевания.

*Ключевые слова: биопсия печени, ультразвуковое исследование, ультразвуковая допплерография, хронический гепатит.*

**Анотація**

**Зубов О. Д. Ехоконтрольовані мінімально інвазивні втручання в діагностиці й оцінці результатів терапії хронічних гепатитів.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія. Державна установа «Національний інститут раку». Київ, 2008 р.

Робота присвячена підвищенню ефективності діагностики, прогнозування і моніторингу перебігу хронічного гепатиту (ХГ) шляхом розробки і впровадження комплексу безпечних ехоконтрольованих черезшкірних пункційних втручань. Підвищено діагностичну інформативність УЗД ХГ (точність на 25,4%) за рахунок введення нового ехосимптому – ехостигми. Розроблено і науково обґрунтовано концепцію обов'язкової при ХГ черезшкірної пункційної біопсії печінки, виконуваної голкою-трепаном через безпечне акустичне вікно зі стандартизованої зони під безперервним УЗ-контролем з допплерографією, із застосуванням оригінальних прийомів поліпшення візуалізації голки і заходів виявлення, профілактики і купірування ускладнень, з наступним гістологічним аналізом биоптату за напівкількісною шкалою, включаючи оцінку дисплазії гепатоцитів як прогностичного фактора розвитку гепатоцелюлярного раку. Скорочено протипоказання до біопсії печінки, розроблені способи її виконання в групах ризику. Обґрунтовано необхідність стандартизації зон біопсії печінки, обрані оптимальні для цього ділянки. В результаті досліджень досягнуте достовірне зниження кількості ускладнень і підвищення інформативності біопсії печінки на 16,7% при ХГ.

*Ключові слова: біопсія печінки, ультразвукове дослідження, ультразвукова допплерографія, хронічний гепатит.*

# Annotation

**Zubov A. D. Ultrasound-controled minimal invasivе interferences in diagnostics and estimation of results of therapy of chronic hepatitis.** –Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.23 – radial diagnostics end radial therapy. National cancer institute. Kiev, 2008.

Work is devoted the increase of efficiency of diagnostics, prognostication and monitoring of flow of chronic hepatitis (CH) by development and introduction of complex of safety US-controled of percutaneous biopsy interferences. The diagnostic informing of US-diagnosis of CH (exactness on 25,4%) is enhanceable due to introduction of new US-symptom – US-stigma. Developed and scientifically grounded conception of obligatory at CH of percutaneous liver biopsy by an executable needle-trepan through a safety acoustic window from the standardized area under continuous US-control with dopplerography, with the use of original receptions of improvement of visualization of needle and measures of exposure, prophylaxis and relief of complications, with the subsequent histological analysis of biopsy material on a semiquantitative scale, including the estimation of dysplasia of hepatocytis as a prognostic factor of development of hepatocellular cancer. Brief contra-indication to the biopsy of liver, the methods of its implementation are developed in the risk groups. The necessity of standardization of areas of liver-biopsy is grounded, optimum for this purpose areas are select. As a result of researches the reliable decline of amount of complications and increase of informing of liver biopsy is attained on 16,7% at CH.

*Key words: liver biopsy,**ultrasound diagnostic, ultrasound dopplerography, chronic hepatitis.*

# Перелік умовних скорочень

|  |  |
| --- | --- |
| БАВ | безпечне акустичне вікно |
| ГІСА | гістологічний індекс ступеня активності |
| ГІСЗ | гістологічний індекс стадії захворювання |
| ГЦК | гепатоцелюлярна карцинома |
| ДГ | допплерографія |
| ЕДК | енергетичне допплерівське картування |
| УЗ | ультразвуковий |
| УЗД | ультразвукове дослідження |
| ХВГ | хронічний вірусний гепатит |
| ХГ | хронічний гепатит |
| ЧПБП | черезшкірна пункційна біопсія печінки |

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>