

Г.В. Курило^{1,2}, В.М. П'єтс², Д.І. Грицак²

Біопсія в прогнозуванні морфологічних змін після трансплантації печінки в дітей

¹ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна

²КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», Україна

Paediatric Surgery (Ukraine). 2025. 4(89): 54-58. doi: 10.15574/PS.2025.4(89).5458

For citation: Kurylo HV, Pjets VM, Hrytsak DI. (2025). Liver biopsy in predicting morphological changes after liver transplantation in children. Paediatric Surgery (Ukraine). 4(89): 10-17. doi: 10.15574/PS.2025.4(89).1017.

Субклінічні гістопатологічні зміни в трансплантованій печінці є частою проблемою, оскільки вони часто прогресують без клінічних проявів і не завжди відображаються в стандартних лабораторних тестах.

Мета – оцінити гістопатологічні зміни трансплантованої печінки у дітей після трансплантації та їх зв'язок із клінічними й біохімічними показниками реципієнтів.

Матеріали і методи. Залучено 48 дітей після трансплантації печінки, які перебували під динамічним спостереженням в одному трансплантаційному центрі. Біопсії проведено за протоколом довготривалого спостереження. Гістологічний аналіз здійснено за шкалою Ishak з оцінюванням фіброзу, запальної активності, холестази, ураження жовчних протоків і стеатозу. Стандартні лабораторні показники функції печінки (аланінамінотрансферазу, аспаратамінотрансферазу, загальний білірубін, гамма-глутамілтранспептидазу) використано для аналізу зв'язку з морфологічними змінами.

Результати. Гістопатологічні зміни виявлено в 44 (92,1%) пацієнтів, навіть за нормальних лабораторних показників і за відсутності клінічних проявів. Найпоширенішим серед них був фіброз (середній ступінь $3,2 \pm 1,4$ за Ishak). Запальні інфільтрати відзначено в 54,2% пацієнтів, холестаз – у 43,8%, стеатоз – у 37,5%, ураження жовчних протоків – у 31,3%. Кореляція між лабораторними показниками та морфологічними змінами була слабкою і статистично недостовірною.

Висновки. Субклінічні гістопатологічні зміни трансплантованої печінки після пересадки є частими та різноманітними. Біопсія печінки залишається критично важливою для раннього встановлення діагнозу структурних змін та оптимізації імуносупресивної терапії навіть за нормальних лабораторних показників.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом інституту. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: трансплантація печінки, діти, гістопатологічні зміни, фіброз, холестаз, стеатоз, запальні інфільтрати, біопсія.

Liver biopsy in predicting morphological changes after liver transplantation in children

H.V. Kurylo^{1,2}, V.M. Pjets², D.I. Hrytsak²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Lviv Regional Medical Association «Multidisciplinary Clinical Hospital of Intensive Treatment and Emergency Care», Ukraine

Subclinical histopathological changes in the transplanted liver are a common issue after liver transplantation, as they often progress without clinical manifestations and may not be detected by standard laboratory tests.

Aim – to evaluate histopathological changes in liver grafts in pediatric recipients after transplantation and their association with clinical and biochemical parameters.

Materials and methods. The study included 48 children after liver transplantation under dynamic follow-up at a single transplant center. Liver biopsies were performed according to long-term follow-up protocols. Histological analysis was conducted using the Ishak score to assess fibrosis, inflammatory activity, cholestasis, bile duct injury, and steatosis. Standard liver function tests (alanine amino-

transferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, gamma-glutamyl transpeptidase) were analyzed for correlations with morphological changes.

Results. Histopathological changes were detected in 44 (92.1%) patients, even in the absence of abnormal laboratory values or clinical symptoms. Fibrosis was the most common finding (mean Ishak score 3.2 ± 1.4). Portal inflammatory infiltrates were present in 54.2% of patients, cholestasis in 43.8%, steatosis in 37.5%, and bile duct injury in 31.3%. Correlation between laboratory markers and morphological changes was weak and statistically insignificant.

Conclusions. Subclinical histopathological changes in transplanted livers after transplantation are frequent and diverse. Liver biopsy remains critical for early detection of structural alterations and optimization of immunosuppressive therapy, even when laboratory tests are normal. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the child and child's parents was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: liver transplantation, children, histopathological changes, fibrosis, cholestasis, steatosis, inflammatory infiltrates, biopsy.

Вступ

Трансплантація печінки є традиційним методом лікування дітей при термінальній стадії печінкової недостатності [2,8]. Упродовж останніх років виживаність дітей після трансплантації печінки поліпшилася, а тривалість функціонування трансплантата значно продовжилася. Найбільш інформативним джерелом про стан графту, ступінь фіброзу, імунологічні ураження, запальні та інші зміни в трансплантованій печінці є біопсія [1,2]. Незважаючи на значне вдосконалення клініко-лабораторних неінвазивних досліджень, вони не завжди відображають реального стану функціонування чи ураження трансплантата.

Мета дослідження – проаналізувати гістопатологічні зміни трансплантованої печінки у дітей після трансплантації та визначити їх асоціацію з клінічними й біохімічними показниками реципієнтів для оцінки інформативності неінвазивних маркерів функції трансплантата.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучили 48 дітей після трансплантації печінки, які перебували під динамічним спостереженням в одному трансплантаційному центрі. Дослідження мало ретроспективний обсерваційний характер. Вік пацієнтів на момент виконання біопсії становив від 2 до 18 років (середній вік – $10,6 \pm 4,2$ року).

Основними показаннями до трансплантації були білярна атрезія (32 (66,7%) пацієнтів) та інші холестатичні або метаболічні захворювання печінки (16 (33,3%) дітей). Пацієнти отримували трансплантати від живих і посмертних донорів. Біопсії проводили в межах протоколу довготривалого спостереження після трансплантації. Перкутанну пункційну біопсію виконували з використанням автоматичних біопсійних голок під ультразвуковим контролем.

До морфологічного аналізу включали лише біоптати, які містили не менше 10 порталних трактів. Гістологічне оцінювання проводили за шкалами Ishak (оцінювання фіброзу). Оцінювали ступінь фіброзу, запальну активність, наявність холестази, ураження та облітерацію жовчних протоків, стеатоз.

Для всіх пацієнтів визначали стандартні показники функції печінки: аланінамінотрансферазу (АЛТ), аспартатамінотрансферазу (АСТ), загальний білірубін, гамма-глутамілтрансептидазу (ГГТП). Ці показники використовували для аналізу зв'язку між лабораторними даними та морфологічними змінами трансплантата.

Статистичний аналіз проведено стандартними методами. Кількісні дані наведено у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення (SD) або медіани з міжквартильним інтервалом (IQR); а якісні показники – як абсолютні значення та відсотки. Для порівняння груп використано t-критерій Стьюдента. Кореляційний аналіз проведено з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистично значущими прийнято відмінності при $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено локальним етичним комітетом. Від батьків або законних представників дітей отримано інформовану згоду на проведення діагностичних процедур.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженій когорті з 48 дітей після трансплантації печінки в 44 (91,7%) пацієнтів відзначалися гістопатологічні зміни навіть за відсутності клінічних проявів дисфункції трансплантата і за нормальних біохімічних показників. Це свідчить про високу частоту субклінічних морфологічних змін, що вказує на необхідність регулярного гістологічного контролю для раннього встановлення діагнозу та оптимізації імунної терапії.

Original articles. Abdominal surgery

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів залежно від ступеня фіброзу трансплантованої печінки за шкалою Ishak

Ступінь фіброзу (за шкалою Ishak)	Кількість дітей, абс. (%)	Середній вік, роки (M±SD)	Первинне захворювання (абс.)	Тип донора (живий/посмертний)
0–1 (мінімальний)	4 (8,3)	6,2±2,1	Біліарна атрезія: 2. Інші: 2	3/1
2–3 (помірний)	21 (43,8)	8,5±3,1	Біліарна атрезія: 10. Інші: 11	12/9
≥4 (виражений)	19 (39,6)	10,8±3,5	Біліарна атрезія: 6. Інші: 13	7/12
5–6 (циротичні зміни)	4 (8,3)	12,0±2,8	Біліарна атрезія: 1. Інші: 3	1/3

Таблиця 2

Частота основних морфологічних змін трансплантованої печінки в дітей залежно від первинного захворювання і типу донора

Морфологічна зміна	Кількість дітей, абс. (%)	Частота при біліарній атрезії (n=32), абс. (%)	Частота при інших захворюваннях (n=16), абс. (%)	Тип донора (живий/посмертний)
Фіброз	44 (92,1)	30 (93,8)	14 (87,5)	22/22
Запальні інфільтрати	26 (54,2)	14 (43,8)	12 (75,0)	12/14
Холестаза	21 (43,8)	10 (31,3)	11 (68,8)	9/12
Стеатоз	18 (37,5)	8 (25,0)	10 (62,5)	6/12
Ураження жовчних протоків	15 (31,3)	9 (28,1)	6 (37,5)	-

Примітка: біліарну атрезію порівнювали з іншими холестатичними і метаболічними захворюваннями печінки.

Найпоширенішою зміною виявився фіброз. Середній ступінь фіброзу за шкалою Ishak становив 3,2±1,4 (медіана: 3; IQR: 2–4), що відповідало помірним фібротичним змінам у більшості пацієнтів. Мінімальний фіброз (0–1) спостерігався в 4 (8,3%) дітей, помірний (2–3) – у 21 (43,8%) пацієнта, виражений (≥4) – у 19 (39,6%) осіб, а циротичні зміни (5–6) – у 4 (8,3%) дітей (табл. 1).

Аналіз клініко-демографічних даних засвідчив, що середній вік пацієнтів збільшувався зі зростанням ступеня фіброзу: від 6,2±2,1 року в пацієнтів із мінімальним фіброзом до 12,0±2,8 року в пацієнтів із циротичними змінами. Виражений фіброз частіше траплявся в дітей, які отримали печінку від посмертного донора, та в пацієнтів з «іншими» первинними захворюваннями печінки, ніж у дітей із біліарною атрезією.

У дослідженні проаналізовано поширеність основних морфологічних змін трансплантата печінки в дітей (табл. 2). Фіброз був найчастішою зміною і спостерігався у 44 (92,1%) пацієнтів. Запальні інфільтрати траплялися у 26 (54,2%) дітей, холестаза – у 21 (43,8%), стеатоз – у 18 (37,5%), а ураження жовчних протоків – у 15 (31,3%) пацієнтів.

Аналіз залежності морфологічних змін від первинного захворювання показав, що холестаза частіше спостерігався у пацієнтів з іншими холестатичними та метаболічними захворюваннями печінки порівняно з дітьми з біліарною атрезією (68,8% проти 31,3%; p=0,03). Подібна тенденція відзначалася для стеатозу, який також частіше виявлявся

в цій групі та в пацієнтів, які отримали трансплантат від посмертного донора (62,5% проти 25,0%; p=0,01).

Запальні зміни та ураження жовчних протоків траплялися в обох групах без статистично значущих відмінностей, однак у частини пацієнтів поєднувалися з більш вираженим фіброзом.

Запальні інфільтрати порталних трактів відзначалися у 26 (54,2%) дітей; у частини пацієнтів вони відповідали хронічному холестатичному гепатиту або аутоімунноподібним змінам. При цьому статистично значущого зв'язку між ступенем запалення та фіброзом не виявлено (p>0,05).

Виражені порушення часточкової архітекτονіки з формуванням септ і псевдочасточок частіше спостерігалися в пацієнтів із вираженим фіброзом та запальними змінами, що свідчить про прогресування структурних змін у трансплантаті незалежно від стандартних лабораторних показників.

Клінічні показники функції печінки, зокрема, АЛТ, АСТ, білірубін і ГГТП, не відрізнялися статистично значуще в пацієнтів із мінімальними і вираженими морфологічними змінами (p>0,05). Кореляційний аналіз показав слабку і недостовірну залежність між рівнем трансаминаз і ступенем фіброзу (АЛТ: r=0,18, p=0,21; АСТ: r=0,16, p=0,27), що засвідчило обмежену чутливість стандартних лабораторних тестів у виявленні субклінічних змін.

Отже, доведено, що морфологічні зміни печінкового трансплантата залежать не лише від часу після пересадки, але й від типу первинного захворювання

Таблиця 3

Лабораторні показники функції печінки залежно від ступеня фіброзу трансплантата

Показник	Ступінь фіброзу 0–3 (n=25)	Ступінь фіброзу ≥4 (n=23)	p	r
АЛТ, од/л	45±12	48±15	0,21	0,18
АСТ, од/л	40±10	42±13	0,27	0,16
Білірубін, мкмоль/л	12,5±4,2	13,8±5,0	0,18	0,20
ГГТП, од/л	62±18	68±21	0,15	0,22

і характеристики донора, що має важливе значення для планування моніторингу і раннього втручання.

Зв'язок стандартних лабораторних показників функції печінки з вираженістю фіброзу в дітей після трансплантації печінки наведено в таблиці 3.

За отриманими даними, рівні АЛТ, АСТ, білірубину та ГГТП не відрізнялися статистично значуще в пацієнтів із мінімальним/помірним фіброзом і в пацієнтів із вираженим або циротичним фіброзом ($p > 0,05$). Кореляційний аналіз підтвердив слабкий і недостовірний зв'язок між рівнем трансаміназ і ступенем фіброзу (АЛТ: $r=0,18$, $p=0,21$; АСТ: $r=0,16$, $p=0,27$), що засвідчило обмежену інформативність рутинних лабораторних тестів у виявленні субклінічних морфологічних змін.

Важливо зазначити, що лабораторні показники функції печінки не завжди відображають реального стану трансплантата, тому біопсія печінки залишається критично важливою для раннього встановлення діагнозу структурних змін, навіть за нормальних лабораторних показників.

Обговорення

Трансплантація печінки в дітей значно прогресувала за останні десятиліття, що відобразилося в поліпшенні виживаності пацієнтів і тривалості функціонування трансплантата. Проте субклінічні гістопатологічні зміни трансплантованої печінки залишаються важливою проблемою, оскільки вони часто прогресують без клінічних проявів і не завжди виявляються стандартними лабораторними тестами [1,5,10]. Наведене нами дослідження довело, що у 92,1% дітей спостерігалися гістологічні зміни навіть за відсутності клінічних або біохімічних порушень.

Провідною морфологічною зміною був фіброз, середній ступінь за шкалою Ishak становив $3,2 \pm 1,4$, що відповідає помірним фібротичним змінам у більшості пацієнтів. Ці дані узгоджуються з результатами окремих дослідників, які описували переважно мінімальний або помірний фіброз у дітей після трансплантації, хоча тяжкі форми і циротичні зміни були рідкістю [6,9,14]. На відміну від результатів деяких досліджень, нами визначено низьку частоту

гострого клітинного відторгнення, що свідчить про ефективність сучасних схем імуносупресії та можливе уповільнення прогресування фіброзу.

Запальні інфільтрати спостерігалися в 54,2% дітей, частина з них супроводжувалася хронічним холестатичним або аутоімуноподібним гепатитом. Це відповідає світовим даним, що субклінічне запалення може тривало не проявлятися в лабораторних тестах, але спричиняти прогресування фіброзу [4,11,12]. Холестаза виявлявся в 43,8% пацієнтів, частіше в дітей із холестатичними захворюваннями, відмінними від біліарної атрезії, що відповідає спостереженням деяких дослідників [5,6,13]. Стеатоз реєструвався в 37,5% біоптатів, переважно в старших дітей і при трансплантації печінки від дорослого донора, що також узгоджується зі світовими даними про вплив віку пацієнта і характеристик донора на метаболічні зміни трансплантата [7,11,14].

Кореляційний аналіз між біохімічними маркерами (АЛТ, АСТ, білірубін, ГГТП) і морфологічними змінами показав слабку й статистично недостовірну залежність, що підтверджує дані окремих дослідників, підкреслюючи, що лабораторні тести не завжди відображають субклінічні морфологічні ураження [8,13]. Це свідчить про незамінність протокольних біопсій для раннього виявлення змін і своєчасної оптимізації імуносупресивної терапії.

Отже, результати наведеного нами дослідження підтверджують світовий досвід: субклінічні гістопатологічні зміни в дітей після трансплантації печінки є частими та різноманітними. Вони вказують на необхідність тривалого гістологічного контролю для запобігання прогресуванню фіброзу, холестазу і дисфункції трансплантата навіть за нормальних клінічних і лабораторних показників. Подальші дослідження мають бути спрямовані на виявлення молекулярних та імунологічних маркерів, що прогнозують прогресування морфологічних змін, що потенційно може зменшити потребу в повторних інвазивних біопсіях.

Висновки

У більшості дітей після трансплантації печінки виявляються морфологічні зміни трансплантата на-

Original articles. Abdominal surgery

віть за відсутності клінічних проявів і за нормальних лабораторних показників функції печінки. У дослідженні гістологічні зміни відзначалися у 92,1% пацієнтів, що свідчить про високу частоту субклінічного ураження трансплантата.

Найпоширенішою морфологічною зміною був фіброз трансплантованої печінки, який спостерігався в більшості пацієнтів і прогресував із віком. Виражений фіброз частіше траплявся в дітей, які отримали трансплантат від посмертного донора, а також у пацієнтів з іншими холестатичними або метаболічними захворюваннями печінки.

Стандартні лабораторні показники функції печінки (АЛТ, АСТ, білірубін, ГГТП) не виявили статистично значущого зв'язку зі ступенем фіброзу трансплантата, що свідчить про обмежену чутливість рутинних біохімічних тестів у виявленні субклінічних морфологічних змін.

Отримані результати підкреслюють важливу роль протоколної біопсії печінки в довготривалому спостереженні дітей після трансплантації, що дає змогу своєчасно виявляти структурні зміни трансплантата та оптимізувати імуносупресивну терапію.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ et al. (2006). Progressive histological injury of liver allografts after pediatric liver transplantation. *Hepatology*. 43: 1109-1117. doi: 10.1002/hep.21179.
2. George M, Paci P, Taner T. (2020). Significance of progressive liver fibrosis in pediatric liver transplants: A review of current evidence. *World J Gastroenterol*. 26(17):1987-1992. doi: 10.3748/wjg.v26.i17.1987.
3. Guarino M, Pignat L, Di Dato F et al. (2023). Outcomes in Pediatric Liver Transplantation: A Single-Center 20-Year Experience. *Journal of Digestive Diseases and Hepatology* 10: 222. doi: 10.29011/2574-3511.100222.

Відомості про авторів:

Курило Галина Василівна – к.мед.н., доц., асистент каф. хірургії і трансплантології ФПДО ДНП «ЛНМУ ім. Д. Галицького». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0009-0006-6586-2559>.

Гець Вікторія Миколаївна – лікар-патологоанатом міського патологоанатомічного центру з гістологічною лабораторією КНП «ЛТМО «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування і швидкої медичної допомоги». Адреса: м. Львів, вул. Миколайчука, 9. <https://orcid.org/0009-0004-9083-6780>.

Грицак Дмитро Ігорович – дитячий хірург, трансплантолог КНП «ЛТМО «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування і швидкої медичної допомоги», ВП «Лікарня Святого Миколая». Адреса: м. Львів, вул. Миколайчука, 9. <https://orcid.org/0009-0000-9697-6163>.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2025 р., прийнята до друку 12.12.2025 р.

4. Guo J, Sanchez-Vivaldi JA, Patel MS et al. (2024). Abnormal liver biopsies of donor grafts in pediatric liver transplantation: how do they fare? *Annals of Transplantation*. 29: e944245. doi: 10.12659/AOT.944245.
5. Junge N, Di Giorgio A, Girard M et al. (2022). Cold Ischemia Time and Graft Fibrosis Are Associated with Autoantibodies after Pediatric Liver Transplantation: A Retrospective Cohort Study of the European Reference Network TransplantChild. *Children (Basel)*. 9(2): 275. doi: 10.3390/children9020275.
6. Karbaum E, Weidemann S, Grabhorn E et al. (2023). Protocol biopsies in pediatric liver transplantation recipients improve graft histology and personalize immunosuppression. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 76(5): 627-633. doi: 10.1097/MPG.0000000000003703.
7. Maddur H, Wilson N, Patil P, Asrani S. (2024). Rejection in Liver Transplantation Recipients. *J Clin Exp Hepatol*. 14(4):101363. doi: 10.1016/j.jceh.2024.101363.
8. Markiewicz-Kijewska M, Szymańska S, Pyzlak M et al. (2021). Liver Histopathology in Late Protocol Biopsies after Pediatric Liver Transplantation. *Children (Basel)*. 1(8): 671. doi: 10.3390/children8080671.
9. Perito ER, Persyn E, Bucuvalas J et al. (2022). Graft fibrosis over 10 to 15 years in pediatric liver transplant recipients: multicenter study of paired, longitudinal surveillance biopsies. *Liver Transplantation*. 28(6): 1051-1062. doi: 10.1002/lt.26409.
10. Sanada Y, Matsumoto K, Urahashi T et al. (2014). Protocol biopsy of pediatric liver grafts detects medium-term allograft fibrosis. *World J Gastroenterol*. 20 (21): 6638-6650.
11. Sheikh A, Chau KY, Evans HM et al. (2018). Histological findings in protocol biopsies following pediatric liver transplant: low incidence of abnormalities at 5 years. *Pediatric Transplantation*. 22(5): e13212. doi: 10.1111/petr.13212.
12. Venturi C, Sempoux C, Bueno J et al. (2012). Novel histologic scoring system for long-term allograft fibrosis after liver transplantation in children. *Am J Transplant*. 12: 2986-2996. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04169.x
13. Vij M, Rammohan A, Rela M. (2022). Long-term liver allograft fibrosis: A review with emphasis on idiopathic post-transplant hepatitis and chronic antibody mediated rejection. *World J Hepatol*. 27; 14(8): 1541-1549. doi: 10.4254/wjh.v14.i8.1541.
14. Zicheng Lv, June-Kong Yong, Yuan Liu et al. (2025). A blood-based PT-LIFE (Pediatric Liver Transplantation-Liver Fibrosis Evaluation) biomarker panel for noninvasive evaluation of pediatric liver fibrosis after liver transplantation: A prospective derivation and validation study. *Am J Transplant*. 25(3): 501-515. doi: 10.1016/j.ajt.2024.10.012.