

# ТРАНЗИЕНТНАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ – НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ СТАДИЙ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С РЕДКИМИ БОЛЕЗНЯМИ

DOI: 10.17691/stm2016.8.3.06

УДК 616.36–004–053.2/5–073

Поступила 16.11.2015 г.



**А.Н. Сурков**, к.м.н., и.о. зав. консультативным отделением Консультативно-диагностического центра;

**Л.С. Намазова-Баранова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ педиатрии, зам. директора;

**Н.Д. Вашакмадзе**, к.м.н., зав. отделением восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы НИИ педиатрии;

**А.К. Геворкян**, к.м.н., главный врач Консультативно-диагностического центра;

**А.Ю. Томилова**, к.м.н., врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии;

**А.С. Потапов**, д.м.н., профессор, зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой НИИ педиатрии;

**О.И. Симонова**, д.м.н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии;

**Л.М. Кузенкова**, д.м.н., профессор, зав. психоневрологическим отделением НИИ педиатрии;

**А.А. Баранов**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор

Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, 119991, Ломоносовский проспект, 2

**Цель исследования** — оценка диагностической значимости транзientной эластографии печени (ТЭП) у детей с муковисцидозом (МВ), мукополисахаридозами (МПС) и гликогеновой болезнью (ГБ) в определении стадийности фиброза печени.

**Материалы и методы.** Обследовано 204 ребенка с редкими болезнями в возрасте от 6 мес до 17,5 года, из них с МВ — 141, с МПС — 25, с ГБ — 38 детей. Всем пациентам проводилась ТЭП на аппарате FibroScan®502 с применением датчиков S+ (с двумя режимами) и M в зависимости от окружности грудной клетки.

**Результаты.** У 42 пациентов (29,8%), у 7 (28,0%) и у 18 (47,4%) с МВ, МПС и ГБ соответственно формируются фибротические изменения паренхимы печени различной степени выраженности, при этом в 12,1, 12,0 и 10,5 случаев соответственно наблюдаются выраженный фиброз или цирроз печени. У 40 из 99 (40,4%) детей с МВ, у 14 из 18 (77,8%) пациентов с МПС и у 10 из 20 (50,0%) пациентов с ГБ, у которых медиана эластичности соответствовала отсутствию фиброза, результаты ТЭП характеризовались выраженной неоднородностью: в отдельных измерениях были зафиксированы повышенные показатели (от 5,9 до 75,0 кПа), что может говорить о наличии у этих пациентов фокального фиброза или цирроза печени.

**Заключение.** ТЭП является информативным, неинвазивным, безопасным методом диагностики различных стадий фиброза печени у детей с редкими болезнями (МВ, МПС, ГБ), и это позволяет применять ее с периода новорожденности. ТЭП дает возможность выявить пациентов группы риска по формированию диффузного печеночного фиброза. Использование ТЭП целесообразно для проведения мониторинга с целью оценки динамики состояния печени у детей с редкими болезнями как на амбулаторном, так и на стационарном этапе обследования.

**Ключевые слова:** редкие болезни у детей; фиброз печени; транзientная эластография; шкала METAVIR.

**Как цитировать:** Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S., Vashakmadze N.D., Gevorkjan A.K., Tomilova A.Ju., Potapov A.S., Simonova O.I., Kuzenkova L.M., Baranov A.A. Transient elastography is a noninvasive method to diagnose hepatic fibrosis stages in children with rare diseases. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(3): 56–63, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.3.06>

Для контактов: Сурков Андрей Николаевич, e-mail: dr\_sura@mail.ru

English

## Transient Elastography is a Noninvasive Method to Diagnose Hepatic Fibrosis Stages in Children with Rare Diseases

**A.N. Surkov**, MD, PhD, Acting Head of Consultation Department, Consultative and Diagnostic Centre;  
**L.S. Namazova-Baranova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Research Institute of Pediatrics, Deputy Director;  
**N.D. Vashakmadze**, MD, PhD, Head of Department of Rehabilitation Treatment of Children with Cardiovascular Diseases, Scientific Research Institute of Pediatrics;  
**A.K. Gevorkjan**, MD, PhD, Chief Doctor, Consultative and Diagnostic Centre;  
**A.Ju. Tomilova**, MD, PhD, Allergologist, Department of Rehabilitation Treatment of Children with Allergic and Respiratory Diseases, Scientific Research Institute of Pediatrics;  
**A.S. Potapov**, MD, DSc, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology, Scientific Research Institute of Pediatrics;  
**O.I. Simonova**, MD, DSc, Professor, Head of Department of Pulmonology and Allergology, Scientific Research Institute of Pediatrics;  
**L.M. Kuzenkova**, MD, DSc, Professor, Head of Psychoneurology Department, Scientific Research Institute of Pediatrics;  
**A.A. Baranov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director

Scientific Centre of Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation,  
 2 Lomonosovsky Avenue, Moscow, 119991, Russian Federation

**The aim of the investigation** was to assess diagnostic significance of liver transient elastography (LTE) in children with cystic fibrosis (CF) and mucopolysaccharidoses (MPS) and glycogen storage disease (GSD) to define liver fibrosis stages.

**Materials and Methods.** We examined 204 children with rare diseases aged from 6 months to 17.5 years, among them there were 141 patients with CF, 25 patients with MPS, and 38 children with GSD. All patients underwent LTE on FibroScan®502 using sensors S+ (with two modes) and M depending on chest circumference.

**Results.** 42 (29.8%), 7 (28.0%) and 18 (47.4%) patients with CF, MPS and GSD, respectively, had formed fibrotic changes of liver parenchyma of different intensity, and in 12.1, 12.0 and 10.5 cases, respectively, there was marked liver fibrosis or cirrhosis. LTE findings showed pronounced heterogeneity in 40 from 99 (40.4%) CF patients, in 14 from 18 (77.8%) MPS patients, and in 10 from 20 (50.0%) GSD patients, whose median elasticity was consistent with the absence of fibrosis. Some individual measurements demonstrated increased indices (from 5.9 to 75.0 kPa) that can indicate the presence of focal fibrosis or cirrhosis of liver in these patients.

**Conclusion.** LTE is an informative, noninvasive, safe technique to diagnose various stages of liver fibrosis in children with rare diseases (CF, MPS, GSD), which enables to apply it since the neonatal period. LTE makes it possible to identify diffuse liver fibrosis risk group patients. LTE is efficient for monitoring to assess the liver condition dynamics in children with rare diseases both in outpatient and inpatient investigation period.

**Key words:** rare diseases; liver fibrosis; transient elastography; METAVIR.

В последние годы заметно повысился интерес к изучению редких болезней, большинство из которых вызваны генетическими мутациями. Такие болезни часто характеризуются хроническим прогрессирующим течением с вовлечением в патологический процесс различных органов. При некоторых формах этих заболеваний (муковисцидоз, мукополисахаридоз и гликогеновая болезнь) может поражаться печень.

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (*МВТР*) и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжелыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Поражение печени, выявляемое у 25–30% больных с МВ, связывают с нарушением экспрессии гена *МВТР* в эпите-

лиальных клетках желчных протоков, что приводит к сгущению желчи и холестазу. Обтурация желчных протоков обуславливает их дилатацию, деструкцию, развитие холангита, перихолангита, а в дальнейшем способствует развитию портального и перипортального фиброза с изменением архитектоники органа [1–5]. Крупнокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов может отмечаться в 28–40% случаев. Специфическим признаком поражения печени при МВ является очаговость и неоднородность изменений паренхимы, поэтому патология длительного времени протекает латентно, а клинические проявления часто возникают уже при формировании тяжелого фиброза или цирроза печени. Частота регистрации фокального билиарного цирроза составляет 5–20%. Есть данные о том, что цирроз печени чаще встречается у больных, имею-

щих в гене *MBTP* мутации *G542X*, *W1282X*, *1677delTA*, *delF508* [6–8].

Мукополисахаридозы (МПС) — группа редких лизосомных заболеваний, связанных с генетическим дефектом ферментативного расщепления углеводной части молекулы гликозаминогликанов, что сопровождается отложением их в соединительной ткани различных органов. Большинство из этих заболеваний наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В зависимости от энзимного дефекта различают до 11 основных типов МПС, например: I тип — синдром Гурлер; II тип — синдром Хантера; III тип — синдром Санфилиппо; VI тип — синдром Марото–Лами. Клинически заболевания проявляются в течение первых трех лет жизни. Характерными признаками патологии служат различные черепно-мозговые аномалии: «башенный» череп, грубые черты лица с крупными губами и языком, западающая переносица, макроцефалия, короткая шея, укороченное туловище. Отмечаются также поражения костной системы (деформация позвоночника, грудной клетки), суставов (тугоподвижность, изменения формы), внутренних органов (гепатоспленомегалия, поражения сердца), изменения со стороны глаз (помутнение роговицы, застойные явления и атрофия зрительного нерва), глухота, изменения тонуса мышц, их гипотрофия, снижение сухожильных рефлексов, отставание в росте, нарастающая умственная отсталость [9]. В печени у детей с МПС избыточно откладываются гликозаминогликаны, являющиеся гепатотоксичными, что может приводить к развитию очагов фиброза [10].

Гликогеновая болезнь (ГБ) — общее название группы редких наследственных заболеваний, обусловленных недостаточностью различных ферментов, участвующих в обмене гликогена. Энзимные дефекты приводят к нарушениям их структуры и избыточному накоплению гликогена в различных органах и тканях. В зависимости от недостаточности того или иного фермента, а также от типа поражаемой ткани в настоящее время выделяют до 15 типов заболевания. В частности, патологическим изменениям подвергаются печень и/или мышцы. К печеночным формам ГБ относят I, III, VI и IX типы [9, 11]. Одним из основных симптомов заболевания является хроническая гипогликемия, значительно ухудшающая состояние больных, а одним из главных клинических признаков — выраженная гепатомегалия за счет чрезмерного накопления гликогена в гепатоцитах. Низкое содержание глюкозы в крови способствует усилению липолиза, увеличению концентрации жирных кислот в плазме, гиперлиппротеинемии. При этом повышение интенсивности синтеза триглицеридов и образование жировых вакуолей в гепатоцитах приводят к развитию стеатоза печени, что также способствует ее увеличению. На фоне прогрессирующих дистрофических изменений органа могут присоединяться воспалительные изменения, следствием которых является фиброз, нередко прогрессирующий до цирроза [9–13].

Эффективная патогенетическая терапия поражения печени при МВ, МПС и ГБ до настоящего времени не разработана. С гепатопротекторной целью оправдано длительное применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. В случае выраженной портальной гипертензии с целью профилактики кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода могут применяться склеротерапия или шунтирование. В терминальной стадии поражения печени показана трансплантация органа [14].

В связи с вышеизложенным у детей с редкими болезнями чрезвычайно важна своевременная диагностика поражения печени с целью оценки прогноза заболевания и выработки тактики ведения таких пациентов. Соответственно, существует потребность в информативном методе, позволяющем оценивать выраженность структурных изменений печени.

Одной из перспективных методик неинвазивной диагностики стадийности фиброза печени у пациентов с орфанными болезнями может служить транзитная эластография печени (ТЭП), проводимая с помощью аппарата FibroScan®502 (Echosence, Франция). Принцип работы прибора заключается в использовании колебаний низкой частоты для количественной оценки эластичности как показателя состояния печеночной паренхимы и выраженности ее фибротических изменений. В отличие от УЗИ при ТЭП используется ультразвуковой преобразовательный датчик, в который встроен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые им колебания передаются на исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн зависит от эластичности печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани составляет в среднем 6 см<sup>3</sup>, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. Полученный результат (выражаемый в килопаскалях) позволяет четко распределять больных по степени выраженности фиброза печени, например по шкале METAVIR [15]. Результаты эластографии оцениваются относительно медианы, интерквартильного отрезка и показателя эффективности измерений, рассчитываемых аппаратом автоматически. На основании данных регистрационного исследования в России принято считать, что показатели ≤5,8 кПа соответствуют отсутствию фиброза, а >12,5 кПа — указывают на цирроз печени [16].

Данная методика хорошо зарекомендовала себя как у взрослых, так и у детей, однако большинство работ посвящено исследованию изменений эластичности печени при хронических вирусных гепатитах В и С [17–22], а у детей с редкими болезнями возможности ТЭП изучены еще недостаточно.

**Цель исследования** — оценить диагностическую значимость транзитной эластографии печени у детей с муковисцидозом, мукополисахаридозами и гликогеновой болезнью в определении стадийности фиброза печени.

Таблица 1

## Распределение детей по группам заболеваний, возрасту и полу

Нозологическая форма	Количество детей	Возраст, лет (Me [25; 75])	Пол	
			мальчики	девочки
Муковисцидоз	141	7,6 [3,4; 13,1]	80	61
Мукополисахаридозы	25 (4 — с I типом, 15 — со II типом, 4 — с III типом, 2 — с VI типом)	6,0 [4,0; 11,0]	21	4
Гликогеновая болезнь	38 (12 — с I типом, 11 — с III типом, 15 — с VI и IX типами)	8,8 [4,5; 12,0]	25	13

## Материалы и методы

*Участники исследования.* За период 2010–2014 г. на базе Научного центра здоровья детей Минздрава России было обследовано 204 ребенка с редкими болезнями в возрасте от 6 мес до 17,5 года. Исследование осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено локальным этическим комитетом. Информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 15–17,5 лет и от родителей пациентов, не достигших 15-летнего возраста, согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. №5487-1. Распределение детей по нозологиям, возрасту и полу приведено в табл. 1.

*Методы исследования.* Всем пациентам проводили ТЭП на аппарате FibroScan®502 (Echosense, Франция) с применением датчиков в зависимости от окружности грудной клетки (ОГК): S+ (с двумя режимами) и M. Режим S1 с частотой 5 МГц использовали у пациентов, имевших ОГК менее 45 см, S2 с частотой 5 МГц — при ОГК от 45 до 75 см, M с частотой 3,5 МГц — при ОГК более 75 см. Глубина измерений при использовании режима S1 составляла 15–40 мм от края кожи, S2 — 20–50 мм, M — 25–65 мм. Исследуемый участок печени в режиме S1 был равен 2 см<sup>2</sup>, S2 — 2,4 см<sup>2</sup>, M — 3 см<sup>2</sup>.

ТЭП выполняли в 7–10 зонах в положении пациента лежа на спине с максимально отведенной за голову правой рукой, датчик устанавливали в шестом межреберье по правой передней подмышечной линии (проекция VII сегмента печени), в пятом межреберье по правой среднеключичной линии (проекция VIII сегмента), в девятом и десятом межреберьях по правой среднеключичной линии (проекция VI сегмента), по срединной линии в эпигастральной области (проекция II, III сегментов), в седьмом и восьмом межреберьях по правой среднеключичной линии (проекция V сегмента), в пятом межреберье по правой парастеральной линии (проекция IV сегмента). Исследование

Таблица 2

## Значения эластичности печени при различных стадиях ее фиброза

Стадия фиброза (METAVIR)	Значения эластичности, кПа
F0	≤5,8
F1	5,9–7,2
F2	7,2–9,5
F3	9,5–12,5
F4	>12,5

завершали при получении 10 информативных измерений. Полученное среднее значение — медиана — характеризовало эластический модуль печени. Результат выражали в килопаскалях, допустимый интерквартильный отрезок (IQR) — не более 1/4 показателя эластичности. Полученные данные сопоставляли со стадией фиброза печени, рассчитанной по шкале METAVIR (табл. 2).

У некоторых пациентов с МВ, МПС и ГБ по показаниям также выполняли биохимический анализ крови и коагулограмму.

*Статистическую обработку* полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Предварительно оценивали характер распределения значений переменных. Для анализа вида распределений применяли критерии Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. Дисперсии распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Поскольку распределение большинства количественных показателей не было нормальным, а групповые дисперсии не были равны, данные представлены в виде медианы параметра и интерквартильного отрезка. Различия между группами определяли с помощью непараметрического теста Крускала–Уоллиса, а при обнаружении статистически значимых различий проводили парные сравнения с применением теста Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , высокодостоверными — при  $p < 0,01$ .

**Результаты.** При проведении ТЭП получены результаты, характеризующие разное состояние печени у детей с редкими болезнями (табл. 3).

Как видно из табл. 3, у 99 из 141 (70,2%) детей с МВ фиброз печени отсутствовал, однако у остальных

Таблица 3

**Распределение пациентов с редкими болезнями по степени выраженности фиброза печени по данным транзитной эластографии**

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Количество пациентов, абс. число/ %		
	Муковисцидоз (n=141)	Мукополисахаридозы (n=25)	Гликогеновая болезнь (n=38)
F0	99/70,2	18/72,0	20/52,6
F1	14/9,9	2/8,0	11/28,6
F2	11/7,8	2/8,0	3/7,9
F3	7/5,0	2/8,0	—
F4	10/7,1	1/4,0	4/10,5

42 (29,8%) отмечались фибротические изменения различной степени выраженности (колебания медианы составили от 5,9 до 48,0 кПа). У 18 из 25 (72,0%) детей с МПС фиброза не обнаружено, у 7 (28,0%) наблюдались фибротические изменения (колебания медианы составили от 6,1 до 13,1 кПа). У 20 из 38 (52,6%) детей с ГБ фиброза не выявлено, у 18 (47,4%) зафиксированы изменения печеночной паренхимы (колебания медианы составили от 6,1 до 18,6 кПа).

Были рассчитаны медианы и интерквартильные отрезки значений ТЭП у обследованных пациентов с МВ, МПС и ГБ в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR (табл. 4). Все показатели статистически значимо различались между собой ( $p < 0,01$ ).

У некоторых пациентов с МВ, МПС и ГБ по показаниям выполняли биохимический анализ крови с определением концентраций АЛТ и АСТ как маркеров синдрома цитолиза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) как маркеров холестаза при поражении печени. Анализ показателей коагулограммы — протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО)

Таблица 4

**Показатели транзитной эластографии (в кПа) у детей с редкими болезнями в зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR**

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Муковисцидоз		Мукополисахаридозы		Гликогеновая болезнь	
	Me	IQR [25; 75]	Me	IQR [25; 75]	Me	IQR [25; 75]
F0	4,0	3,7; 4,6	4,2	3,7; 4,5	4,2	3,5; 4,7
F1	6,3*	6,0; 6,4	6,6*	6,1; 7,1	6,2*	6,1; 6,5
F2	7,9*	7,6; 8,3	8,7*	8,6; 8,8	8,0*	7,2; 8,8
F3	10,3*	9,8; 10,7	10,5*	10,1; 10,8	—	—
F4	23,6*	14,0; 40,3	—	—	15,5*	12,5; 18,6

\* — различия достоверны между стадиями фиброза в пределах каждой нозологической формы заболевания ( $p < 0,01$ ).

Таблица 5

**Лабораторные показатели у детей с редкими болезнями**

Показатель	Норма	Муковисцидоз		Мукополисахаридозы		Гликогеновая болезнь	
		Me	IQR [25; 75]	Me	IQR [25; 75]	Me	IQR [25; 75]
АЛТ, МЕ/л	<40	21,0	15,0; 25,0	15,5	13,0; 20,0	96,5	35,0; 200,0
АСТ, МЕ/л	<42	31,0	24,0; 42,0	26,5	22,0; 33,0	110,0	49,0; 209,0
ГГТ, МЕ/л	5–35	11,0	10,0; 16,0	11,0	10,0; 13,0	38,5	13,0; 67,0
ЩФ, МЕ/л	50–450	245,0	197,0; 298,0	160,0	103,0; 200,0	224,5	174,0; 252,0
ПТИ, %	70–130	96,0	83,0; 100,0	91,5	85,5; 96,0	110,0	105,0; 118,0
МНО	0,85–1,15	1,02	0,98; 1,14	1,05	1,03; 1,1	0,95	0,91; 0,97

**Примечание.** Количество наблюдений (n) у детей с муковисцидозом составило: АЛТ — 41, АСТ — 41, ГГТ — 41, ЩФ — 41, ПТИ — 28, МНО — 28; у детей с мукополисахаридозами: АЛТ — 18, АСТ — 18, ГГТ — 11, ЩФ — 11, ПТИ — 11, МНО — 11; у детей с гликогеновой болезнью: АЛТ — 38, АСТ — 38, ГГТ — 38, ЩФ — 38, ПТИ — 38, МНО — 38.

Таблица 6

Лабораторные показатели у детей с редкими болезнями без поражения печени и с циррозом по данным транзientной эластографии (Ме [25; 75])

Показатель	Мукополисахаридозы		Гликогеновая болезнь	
	F0	F4	F0	F4
АЛТ, МЕ/л	17,5 [15; 23]	31,5 [19; 56]	98,0 [48,5; 217,5]	123,0 [21,0; 135,0]
АСТ, МЕ/л	30,0 [24; 34]	60,0 [30; 61]	110,0 [43,0; 218,5]	156,0 [24,0; 221,0]
ГГТ, МЕ/л	12 [9; 16]	15 [11; 18]	36,0 [12,5; 59,0]	77,0 [9,0; 320,0]
ЩФ, МЕ/л	243,0 [186; 269]	349 [323; 410]*	215,0 [168,0; 235,5]	258,0 [223,0; 265,0]
ПТИ, %	98 [86; 104]	77,5 [72,5; 88,5]*	110,0 [107,0; 114,0]	118,0 [110,0; 127,0]
МНО	1,0 [0,98; 1,1]	1,19 [1,09; 1,24]*	0,95 [0,92; 0,97]	0,91 [0,87; 0,95]

\* — достоверность различий между детьми с МВ, имеющими стадии F0 и F4 по METAVIR ( $p < 0,01$ ).

Таблица 7

Взаимосвязи показателей транзientной эластографии с некоторыми лабораторными показателями у детей с муковисцидозом

Параметры	r (по Спирмену)	p
ТЭП и АЛТ	0,46	0,002
ТЭП и АСТ	0,4	0,009
ТЭП и ГГТ	0,69	0,019
ТЭП и ПТИ	-0,5	0,039
ТЭП и МНО	0,55	0,018

проводили с целью выявления признаков нарушения белково-синтетической функции печени (табл. 5).

Установлено, что в среднем по группе у пациентов с МВ и МПС медианы определяемых лабораторных показателей находились в пределах допустимых значений. Исключение составляли пациенты с ГБ, у которых отмечалось повышение уровней АЛТ и АСТ в 2,5 раза и минимальное увеличение ГГТ. При сравнении данных параметров у пациентов с отсутствием фиброза и с циррозом печени по данным ТЭП оказалось, что уровни ЩФ и МНО в сыворотке крови у детей с МВ были выше, а ПТИ — значимо ниже при циррозе. Также отмечена тенденция к повышению концентраций АЛТ и АСТ у пациентов с циррозом, однако достоверных различий не получено ввиду небольшого количества наблюдений. Различий этих показателей у детей с ГБ не обнаружено, а в группе детей с МПС сравнение не проводилось ввиду того, что цирроз печени имел лишь 1 пациент (табл. 6).

При проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи показателей ТЭП с некоторыми лабораторными показателями, характеризующими поражение печени у детей с МВ (табл. 7). Аналогичных взаимосвязей у детей с МПС и ГБ не установлено.

Важно отметить, что у 40 из 99 (40,4%) детей с МВ, имевших медиану эластичности, соответствующую отсутствию фиброза (F0), результаты ТЭП характери-

зовались выраженной неоднородностью: в отдельных измерениях у них были зафиксированы повышенные показатели (от 5,9 до 75,0 кПа). Сходные результаты отмечались и в группах детей с МПС и ГБ. Так, у 14 из 18 (77,8%) пациентов с МПС, имевших медиану, соответствующую стадии F0, обнаруживались отдельные очаги с повышенными значениями от 5,9 до 75,0 кПа, а у 10 из 20 (50,0%) пациентов с ГБ с медианой F0 выявлялись отдельные очаги со значениями от 6,3 до 69,1 кПа.

**Обсуждение.** Как известно, общими клиническими признаками поражения печени при любой патологии, и в частности при орфанных заболеваниях, являются: субъиктеричность кожных покровов и склер, пальмарная эритема, телеангиэктазии, расширение вен на передней брюшной стенке. Также может пальпироваться увеличенная, уплотненная печень, которая при циррозе имеет «каменистую» консистенцию, бугристую поверхность, неровный и иногда болезненный край в сочетании со спленомегалией. Среди лабораторных изменений характерно повышение уровней АЛТ и АСТ, ГГТ и ЩФ в сыворотке крови. При нарушении белково-синтетической функции печени может отмечаться снижение ПТИ и повышение МНО [23].

В качестве скринингового метода визуализации печени применяется ультразвуковое исследование, при котором можно выявить увеличение размеров органа, изменения ее паренхимы по типу мелко- или среднеочаговой диффузной неоднородности и гиперэхогенности. В случае цирротической трансформации визуализуется неровный край печени в сочетании с диффузно-неоднородной грубозернистой паренхимой. При проведении цветного доплеровского картирования выявляются признаки портальной гипертензии. Однако в ряде случаев ввиду выраженной неоднородности поражения печени при МВ и стеатоза при ГБ, выявляющихся гистологически, данные УЗИ могут быть малоинформативны для получения истинной картины изменения структуры органа, особенно на ранних сроках заболевания. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография органов

брюшной полости наиболее показательны на стадии сформировавшегося цирроза печени. «Золотым стандартом» диагностики любого поражения печени является пункционная биопсия с последующим морфологическим исследованием полученного образца ткани. Однако этот метод является инвазивным, поэтому сопряжен с определенным риском развития осложнений и имеет ряд противопоказаний, в связи с чем у детей с редкими болезнями, для которых характерно нестабильное течение с периодами декомпенсации, практически не применяется [24].

В связи с этим у детей, страдающих редкими болезнями, сопровождающимися поражением печени, применение ТЭП является весьма перспективным. К преимуществам данного метода в первую очередь относятся неинвазивность, высокая воспроизводимость, быстрота и простота исследования (одно обследование занимает от 3 до 5 мин), измерение проводится непосредственно в проекции ткани печени (измерения, произведенные в проекции других органов, автоматически расцениваются как неверные и не засчитываются), исследуемый объем ткани в 100–200 раз больше, чем при биопсии печени.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у 29,8; 28,0 и 47,4% детей с МВ, МПС и ГБ соответственно формируются фибротические изменения паренхимы печени различной степени выраженности по шкале METAVIR, при этом в 12,1; 12,0 и 10,5% случаев соответственно имеет место выраженный фиброз или цирроз печени. Наши данные в целом соответствуют результатам немногочисленных зарубежных исследований.

Так, P. Witters и соавт. [25] обследовали 66 детей с МВ, средний возраст которых составлял 13,6±7,8 года. Из них у 14 пациентов (21%) были зафиксированы повышенные значения ТЭП, которые достоверно увеличивались у детей с клиническими признаками поражения печени — 11,07±5,51 против 5,08±3,45 кПа в контроле ( $p<0,0001$ ); с лабораторными изменениями — 7,4±3,1 против 5,42±4,08 кПа ( $p=0,013$ ) и эхографическими признаками патологии печени — 8,19±5,96 против 4,27±0,94 кПа ( $p<0,0001$ ). Трое пациентов, у которых отмечались максимальные значения ТЭП (13,6; 20,5 и 29,1 кПа), имели варикозное расширение вен пищевода (ВРВП). У одного ребенка с показателем ТЭП, равным 11,6 кПа, была проведена биопсия. При морфологическом исследовании выявлен перипортальный и порто-портальный фиброз.

A.C. Malburnot-Wagner и соавт. [26] обследовали 18 детей с МВ в возрасте от 9 до 18 лет. Показатели ТЭП у них колебались от 3 до 75 кПа, а медиана соответствовала 16,4 [12,2; 23,7] кПа. При этом значения ТЭП были достоверно выше у детей, имевших ВРВП, по сравнению с пациентами без такового — 22,4 [14,4; 30,4] против 7,9 [4,4; 13,7] кПа ( $p=0,01$ ). Минимальное значение медианы у детей с ВРВП соответствовало 12 кПа, максимальное при отсутствии ВРВП — 17,5 кПа. Показатели ТЭП достоверно не различались

у детей без ВРВП и с ВРВП I степени в сравнении с пациентами, имеющими ВРВП II–III степени.

Таким образом, связь показателей ТЭП с клинико-лабораторными и инструментальными данными, характеризующими поражение печени, подтверждает информативность этой методики в определении стадии тяжести печеночного фиброза у детей.

Интересно, что у части обследованных нами детей при нормальной медиане эластичности печени в отдельных участках отмечались повышенные значения показателей ТЭП. Особо следует обратить внимание на пациентов с МВ. Основываясь на мировых литературных данных о характерной выраженной неоднородности структурных изменений печени при данном заболевании [6–8], мы можем предположить наличие у этих пациентов фокальных склеротических изменений печени и отнести их к группе риска по развитию диффузного поражения печеночной паренхимы.

В доступной литературе нами не обнаружено данных о применении ТЭП у детей с МПС и ГБ, поэтому наше исследование является по сути первой попыткой осветить эту проблему. Локальное повышение отдельных значений ТЭП при МПС, возможно, следует связывать с избыточным отложением гликозаминогликанов, а при ГБ — гликогена в паренхиме печени.

**Заключение.** Транзиентная эластография печени — перспективный и эффективный метод диагностики различных стадий фиброза печени у детей с редкими болезнями (муковисцидоз, мукополисахаридозы, гликогеновая болезнь), который можно применять с периода новорожденности. Этот метод — информативный, неинвазивный и безопасный, позволяет выявить пациентов группы риска по формированию диффузного печеночного фиброза. Использование транзиентной эластографии целесообразно для проведения мониторинга с целью оценки динамики состояния печени у детей с редкими болезнями как на амбулаторном, так и на стационарном этапе обследования.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## Литература/References

1. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2001. Kashirskaya N.Yu. *Sostoyanie zheludочно-kishechnogo trakta, podzheludochnoy zhelezy i gepatobiliarnoy sistemy u bol'nykh mukovistsidozom*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [The condition of gastrointestinal tract, pancreas and hepatobiliary system in patients with cystic fibrosis. DSc Thesis]. Moscow; 2001.
2. Lewindon P.J., Shepherd R.W., Walsh M.J., Greer R.M., Williamson R., Pereira T.N., Frawley K., Bell S.C., Smith J.L., Ramm G.A. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology* 2011; 53(1): 193–201, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24014>.

3. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10(Suppl 2): S29–S36, [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4).
4. Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра. *Педиатрическая фармакология* 2006; 3(6): 44–50. Simonova O.I. Complex therapy of children with mucoviscidosis: recommendations of a pediatrician. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2006; 3(6): 44–50.
5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. СПб.: Диалект; 2005; 864 с. Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinov'eva E.N. *Osnovy klinicheskoy gepatologii. Zabolevaniya pecheni i biliarnoy sistemy* [Basics of clinical hepatology. Hepatic and biliary diseases]. Saint Petersburg: Dialekt; 2005; 864 p.
6. Rowland M., Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17(6): 461–466, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e32834b7f51>.
7. Herrmann U., Dockter G., Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(5): 585–592, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.08.003>.
8. Moyer K., Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25(3): 272–278, <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283298865>.
9. Краснополяская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М: Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005; 364 с. Krasnopol'skaya K.D. *Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv* [Inherited metabolic diseases]. Moscow: Tsentr sotsial'noy adaptatsii i reabilitatsii detey "Fokhat"; 2005; 364 p.
10. Parfrey N.A., Hutchins G.M. Hepatic fibrosis in the mucopolysaccharidoses. *Am J Med* 1986; 81(5): 825–829, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90353-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(86)90353-0).
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потапов А.С., Баканов М.И., Полякова С.И., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. Гликогеновая болезнь у детей. М: ПедиатрЪ; 2012; 128 с. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Surkov A.N., Potapov A.S., Bakanov M.I., Polyakova S.I., Gundobina O.S., Lozovator A.L. *Glikogenovaya bolezni' u detey* [Glycogen storage disease in children]. Moscow: Pediatr'''; 2012; 128 p.
12. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 13(18): 2541–2553, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i18.2541>.
13. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I). Вопросы современной педиатрии 2012; 11(2): 30–42. Surkov A.N. Glycogen storage disease in children: modern aspects (part I). *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2012; 11(2): 30–42.
14. Готье С.В., Цирульников О.М., Мнацаканян Д.С., Ильинский И.М., Можейко Н.П. Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимость ее проведения. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2013; 15(1): 67–74. Gautier S.V., Tsurulnikova O.M., Mnatsakanyan D.S., Ilyinsky I.M., Mozheiko N.P. Liver transplantation in children with glycogen storage diseases: risk assessment and necessity of this procedure. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2013; 15(1): 67–74.
15. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24(2): 289–293, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510240201>.
16. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2008; 2: 40–48. Morozov S.V., Trufanova Yu.M., Pavlova T.V., Isakov V.A., Kaganov B.S. Application of elastography to determine hepatic fibrosis intensity: the findings of registration study in Russia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2008; 2: 40–48.
17. Дудина К., Знойко О., Шутько С., Козина А., Ющук Н. Сравнительный анализ инвазивной и неинвазивной диагностики фиброза печени у больных ХГВ. Врач 2011; 10: 57–59. Dudina K., Znoyko O., Shutko S., Kozina A., Yushchuk N. Comparative analysis of the invasive and noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Vrach* 2011; 10: 57–59.
18. Sporea I., Sirli R., Deleanu A., Tudora A., Curescu M., Cornianu M., Lazar D. Comparison of the liver stiffness measurement by transient elastography with the liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(42): 6513–6517, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.6513>.
19. Sporea I., Sirli R., Deleanu A., Popescu A., Cornianu M. Liver stiffness measurement by transient elastography in clinical practice. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17(4): 395–399.
20. Nobili V., Monti L., Alisi A., Lo Zupone C., Pirotto A., Tomà P. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatr Radiol* 2011; 41(10): 1232–1238, <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-011-2143-y>.
21. Fitzpatrick E., Quaglia A., Vimalasvaran S., Basso M.S., Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(1): 72–76, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31826f2760>.
22. Goldschmidt I., Streckenbach C., Dingemann C., Pfister E.D., di Nanni A., Zapf A., Baumann U.J. Application and limitations of transient liver elastography in children. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(1): 109–113, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829206a0>.
23. Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. Ивашкина В.Т. М: ООО «Издат. дом «М-Вести»; 2005; 536 с. *Bolezni pecheni i zhelcheyvodyashchikh putey* [Hepatic and biliary diseases]. Pod red. Ivashkina V.T. [Ivashkin V.T. (editor)]. Moscow: ООО "Izdat. dom "M-Vesti"; 2005; 536 p.
24. Сурков А.Н. Методы диагностики фиброза и цирроза печени у детей. Вопросы диагностики в педиатрии 2011; 3(4): 5–14. Surkov A.N. Methods of diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2011; 3(4): 5–14.
25. Witters P., De Boeck K., Dupont L., Proesmans M., Vermeulen F., Servaes R., Verslype C., Laleman W., Nevens F., Hoffman I., Cassiman D. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2009; 8(6): 392–399, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.001>.
26. Malbrunot-Wagner A.C., Bridoux L., Nousbaum J.B., Riou C., Dirou A., Ginies J.L., Maurage C., Cagnard B., Pelatan C., Dabadie A. Transient elastography and portal hypertension in pediatric patients with cystic fibrosis. Transient elastography and cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10(5): 338–342, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.04.004>.