

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Кузьмина Наталья Евгеньевна

**ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ
ПРИ ДИФФУЗНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Пыков Михаил Иванович**

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Морфологические изменения паренхимы печени при ее хронических заболеваниях	12
1.2. Лабораторная диагностика	15
1.3. Биопсия печени	15
1.4. Ультразвуковое исследование в В-режиме с применением цветовых доплеровских методик	17
1.5. Компьютерная и магнитно-резонансная томография	19
1.6. Ультразвуковая эластография.....	20
1.6.1. Компрессионная эластография	22
1.6.2. Динамическая эластография	23
1.6.2.1. Транзиентная эластография – transient elastography.....	24
1.6.2.2. Точечная эластография сдвиговой волной – acoustic radiation force imaging.....	26
1.6.2.3. Двумерная эластография сдвиговой волной – 2SWE	28
1.6.3. Изучение показателей жесткости печени методом двумерной эластографии во взрослой популяции.....	30
1.6.4. Изучение показателей жесткости печени методом эластографии сдвиговой волной у детей	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	44
2.2. Методы ультразвукового исследования	48
2.2.1. Эхография в серошкальном режиме	48

2.2.2. Ультразвуковое исследование в доплерографических режимах	49
2.2.3. Ультразвуковое исследование в режиме эластографии и эластометрии сдвиговой волной	49
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	54
3.1. Эластография сдвиговой волной при исследовании неизменной печени у практически здоровых детей	54
3.2. Эластография сдвиговой волной у детей с муковисцидозом	59
3.3. Эластография сдвиговой волной у детей с гепатитами	71
3.4. Результаты оценки эластографии сдвиговой волной в группе детей с хроническими заболеваниями печени	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронические диффузные заболевания печени – актуальный вопрос современной детской гастроэнтерологии. Интерес к этой группе заболеваний обусловлен их растущим распространением, часто тяжелым течением, склонностью к прогрессированию, неблагоприятными последствиями. Проблема требует пристального внимания, поскольку течение хронических заболеваний печени длительно является малосимптомным, а по данным S. V. Beath (2013), в 40% случаев у детей может не иметь симптоматики вообще [55], что связано с большими компенсаторными возможностями органа. Клиническая манифестация и обращение пациента за медицинской помощью зачастую происходят уже при тяжелых морфологических изменениях органа, когда истощены механизмы адаптации и компенсации [30]. Цирроз, являясь терминальной стадией фиброза, занимает 9-е место среди всех причин смерти в мире и 6-е место среди лиц наиболее трудоспособного возраста – от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. В нашей стране этот показатель значительно выше – до 60 случаев на 100 000 населения. Прогностически неблагоприятным у больных с выраженными стадиями фиброза является наличие высокого риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [13]. Точная распространенность цирроза печени во всем мире неизвестна. Значительное количество пациентов не попадает в поле зрения клиницистов, ранее не диагностированный цирроз печени по-прежнему часто встречается при аутопсии [52, 65, 79, 125].

Причин развития фиброзно-цирротических изменений печени множество. Среди детей с хроническими болезнями печени различной этиологии цирроз печени диагностируется у 24,1% пациентов. При оценке клинического течения цирроза печени выявлено, что наиболее часто процесс развивается в исходе аномалий желчных протоков (75,6%), альфа1-антитрипсиновой недостаточности (63,6%), аутоиммунного гепатита (56,9%), хронического гепатита D (57,4%), болезни Вильсона – Коновалова (45,6%) [15]. В ряде случаев этиологические

факторы остаются невыясненными, и тогда эти формы патологических состояний обозначаются как криптогенный цирроз (не классифицированный в других рубриках). По данным разных авторов, эта цифра составляет от 5–15 до 20–30 % всех случаев цирроза [6, 82, 111, 140].

Для каждого возрастного периода характерны в большей степени те или иные причины развития цирроза. У детей раннего возраста причинами цирроза являются различные формы атрезии желчевыводящих путей, врожденные инфекции, синдром Allagile, болезнь и синдром Byler, болезнь и синдром Caroli, альфа1-антитрипсиновая недостаточность, гипотиреоз и метаболические нарушения [147]. В более старшем возрасте в качестве этиологического фактора, вызывающего фиброзирование и цирроз печени у детей, могут выступать различные инфекционные агенты: вирусы гепатита В, С, D, G, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, а также аутоиммунные болезни печени, муковисцидоз, болезни обмена веществ и другие. Значимой причиной формирования цирроза у детей является цитомегаловирусная инфекция, которая, протекая в виде моно- или микст-инфекции с другими инфекционными агентами, может вызывать как изолированные поражения печени, так и в сочетании с поражением желчевыводящей системы (атрезии и кисты наружных желчевыводящих путей).

Отечественными и зарубежными авторами по-разному оценивается процесс фиброзирования печени у детей. При вирусном гепатите у детей патогенетически выявляется прямая зависимость между выраженностью цирротических изменений печени и степенью активности цитолитических ферментов. У детей с циррозом печени, возникающим при заболеваниях, не относящихся к группе вирусных гепатитов, активность патологического процесса может рассматриваться как фактор, способствующий прогрессии поражения печени в цирроз. Так, цирротические изменения, которые наблюдаются при заболеваниях, сопровождающихся значительной активностью (аутоиммунный гепатит, атрезия желчевыводящих путей), формируются в короткие сроки. При заболеваниях, протекающих с нормальной (фиброхолангиокистоз) и незначительно повышенной активностью (муковисцидоз), прогрессия в цирроз печени происходит

существенно медленнее. Цирроз печени при таких заболеваниях, как атрезия желчевыводящих путей, также развивается достаточно быстро, к возрасту 2,7 месяца или через 1 год от появления первых клинических симптомов соответственно. Неблагоприятным течением с быстрым формированием цирроза печени характеризуется аутоиммунный гепатит. Так, в течение первых двух лет после начала заболевания цирроз диагностируют у 52% пациентов, к 9 годам от начала заболевания этот показатель достигает 75% [1]. Длительные катамнестические наблюдения за течением цирроза печени и хронических вирусных гепатитов показывают, что цирроз возникает в достаточно ранние сроки от момента инфицирования (в среднем от 3,3 до 5,9 лет в зависимости от этиологии), а не является исходом хронического вирусного гепатита [45].

Декомпенсация цирроза, независимо от этиологии, сопровождается развитием осложнений: печеночно-клеточной недостаточности с нарушением белково-синтетической функции печени, развитием синдрома портальной гипертензии, кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода, асцита, печеночной энцефалопатии, что является причиной гибели пациентов [5, 76].

Несмотря на то, что накопился опыт в изучении вирусных поражений печени и установлены особенности клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов А, В, С, D, E, немалые диагностические трудности представляют метаболические, наследственного характера болезни печени: галактоземия, дефицит альфа1-антитрипсина, болезнь Вильсона – Коновалова, синдром Allagile, болезнь Гоше и др. Они требуют выполнения сложных в техническом и методическом отношении диагностических подходов, целенаправленной патогенетической терапии. Поздняя диагностика многих заболеваний обуславливает неблагоприятный исход, что приводит к единственному методу терапии – ортотопической трансплантации печени. Экстраполировать результаты исследований, полученных у взрослых, практически невозможно из-за анатомо-физиологических особенностей ребенка, темпов его развития, становления всех органов и систем [10].

Таким образом, современный этап изучения болезней печени у детей характеризуется не только значительными достижениями, но и наличием ряда нерешенных вопросов. Очевидно, что тяжесть фиброза и его прогрессирование – важные предикторы исхода заболевания независимо от этиологии. Определение скорости фиброзного процесса печени при ее диффузных заболеваниях необходимо для оценки эффективности уже проведенного лечения. Поэтому изучение темпов фиброза у детей не только биологическая и медицинская, но и социально-экономическая проблема, так как затрагивает молодой, наиболее активный и продуктивный период жизни человека.

Диагностика ранних фиброзных изменений печени прогностически важный момент в оценке течения заболеваний печени. Биопсия печени, являясь основной диагностической процедурой, при всей своей точности и надежности имеет ряд сложностей и ограничений: необходимость наркоза, невозможность выполнения у пациентов с нарушениями свертывающей системы, технические сложности данной процедуры у детей с асцитом, точность гистологической оценки материала. Специалисты мотивированы на поиск альтернативных неинвазивных диагностических методов. Ультразвуковое исследование печени малоинформативно в диагностике ранних фиброзных изменений, компьютерная и магнитно-резонансная томография не имеют четких преимуществ, оставаясь еще и технически сложными и дорогостоящими. Совершенствование методов визуализации меняет роль неинвазивных методов диагностики. Эластография сдвиговой волной, как инновационная ультразвуковая методика, дает возможность измерения и визуализации механических свойств биологических тканей. Клиническое применение эластографии сдвиговой волной (ЭСВ) при исследовании печени началось сравнительно недавно. На сегодняшний день подавляющее большинство работ, посвященных применению ЭСВ при исследовании печени, принадлежит зарубежным авторам. Как правило, приоритетной темой публикаций является оценка количественных параметров жесткости неизменной паренхимы печени и при различных ее хронических заболеваниях. Целью работ является уточнение диагностической эффективности

ЭСВ с выявлением приоритетного метода в дифференциальной диагностике стадий фиброза. Диагностическая эффективность двумерной эластометрии сдвиговой волной доказана проведенными ранее исследованиями во взрослой популяции, в результате которых были установлены пороговые значения эластометрических показателей для каждой стадии фиброза [80, 114]. Однако проблема мало изучена в детской практике, поскольку связана с определенными трудностями: с невозможностью проведения биопсии печени, обусловленной ограниченными техническими возможностями, наличием противопоказаний, негативной реакцией родителей. Работы по изучению нормальных эластометрических показателей печени у детей представлены преимущественно исследованиями с использованием транзистентной и точечной эластографии сдвиговой волной [75, 78, 98, 110, 121, 131, 146].

Исследования по изучению показателей жесткости печени в норме и при хронических ее заболеваниях с использованием метода двумерной эластометрии сдвиговой волной в педиатрической практике вовсе единичны [56, 84, 161]. Показатели нормы не определены, нет единого мнения по поводу количества и зоны проводимых измерений, не стандартизованы методические приемы.

Сказанное выше обусловило необходимость дальнейшего изучения возможностей ЭСВ в диагностике диффузных заболеваний печени у детей, определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить нормальные показатели жесткости печени у здоровых детей и выявить диагностические возможности эластометрии у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени.

Задачи исследования:

1. Уточнить особенности эластографической картины жесткости неизменной печени в различных гендерно-возрастных группах.
2. Оценить возможности эластографии сдвиговой волной при диффузных заболеваниях печени у пациентов с хроническими заболеваниями (муковисцидоз,

гепатит) и определить оптимальные пороговые значения параметров жесткости для решения задач дифференциальной диагностики.

3. Провести сравнительный анализ диагностической информативности эластографии сдвиговой волной и ультразвуковых методик в серошкальном и доплерографическом режимах и определить их роль в мультипараметрическом ультразвуковом исследовании печени.

Научная новизна исследования

Впервые в России изучены показатели жесткости печени у практически здоровых детей в разных возрастных и гендерных группах с использованием ультразвукового сканера Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция).

Определено пороговое значение модуля Юнга, повышающее специфичность и прогностическую точность стандартного ультразвукового исследования печени у детей в рамках мультипараметрической оценки.

Впервые изучены количественные показатели жесткости ткани печени и доказаны ее изменения на фоне муковисцидоза с использованием ультразвукового сканера Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция).

Проведен корреляционный анализ эластометрических и эхографических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени.

Практическая значимость работы

Применение нормативных эластометрических критериев и их пороговых значений позволит повысить точность диагностики диффузных изменений паренхимы печени, оптимизировать алгоритм оказания медицинской помощи детям с заболеваниями печени.

Использование разработанной методики эластографии сдвиговой волной в рамках мультипараметрического ультразвукового исследования печени позволит повысить воспроизводимость исследования и даст возможность

с большей точностью сопоставлять результаты исследования, полученные как одним врачом, так и разными врачами в различных лечебных учреждениях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Значения жесткости неизменной паренхимы печени достоверно отличаются от значений жесткости при патологических изменениях органа.

2. Эластометрические параметры позволяют выявить изменение жесткости у пациентов групп риска и способствуют повышению качества диагностики диффузных изменений печени при ультразвуковом исследовании.

Апробация работы

Основные положения работы доложены в устных докладах и материалах следующих конференций и конгрессов:

IV Уральский съезд специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Челябинск, ноябрь 2016);

XIII Национальный конгресс «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» (Сергиев Посад, апрель 2017);

4-й Съезд специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Чебоксары, октябрь 2017);

Всероссийская мультидисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики и лечения в гастроэнтерологии, поверхностно расположенных органов» (Казань, апрель 2018);

XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов Радиология (Москва, май 2018);

Апробация диссертации состоялась 22 мая 2018 г. на расширенном заседании кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №5 (141). Работа рекомендована к защите по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Реализация результатов исследования

Материалы диссертационного исследования внедрены в педагогический процесс кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, включены в лекционные и практические занятия на циклах дополнительного профессионального образования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 – в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка сокращений. Указатель использованной литературы включает 166 источников, из них 50 отечественных и 116 – иностранных. Иллюстративный материал представлен 28 таблицами и 22 рисунками.

ГЛАВА 1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Морфологические изменения паренхимы печени при ее хронических заболеваниях

Основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени, вне зависимости от этиологического фактора, приводящего к ее повреждению – это процесс фиброгенеза. Завершающая стадия фиброза печени, которая клинически манифестирует циррозом печени и его осложнениями (печеночная недостаточность и портальная гипертензия), во многом предопределяет плохой жизненный прогноз и короткие сроки актуальной выживаемости данной группы больных [34].

Отечественными и зарубежными авторами по-разному оценивается процесс фиброзирование печени у детей с вирусными гепатитами. Некоторые считают, что стадия фиброза увеличивается с возрастом [95, 105]. Другие отмечают отсутствие корреляции между длительностью заболевания и морфологическими изменениями в печени [104]. Также выносятся гипотеза, что выраженность фиброза и циррозирование печени связаны с длительностью инфекции либо с высокой вирусной нагрузкой в момент инфицирования [53]. Так, цирротические изменения, которые наблюдаются при заболеваниях, сопровождающихся значительной активностью (аутоиммунный гепатит, атрезия желчевыводящих путей), формируются в короткие сроки. Длительные катамнестические наблюдения за течением цирроза печени и хронических вирусных гепатитов показывают, что цирроз возникает в достаточно ранние сроки от момента инфицирования (в среднем от 3,3 до 5,9 года в зависимости от этиологии), а не является исходом хронического вирусного гепатита [45]. Сведения, касающиеся особенностей фиброзирование и циррозирование печени в детском возрасте, крайне малочисленны или же имеют ряд недостатков: небольшие группы, разные критерии включения пациентов с хроническими вирусными гепатитами

(сопутствующая патология, повышение трансаминаз, коинфекция), оценка только декомпенсированных стадий цирроза печени, что затрудняет интерпретацию и сравнение данных между собой [48].

Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе – прямое следствие базисного генетического дефекта. Недостаточность функции канала ионов хлора клеток, выстилающих внутри- и внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь, приводит к обезвоживанию печеночных секретов, они становятся вязкими и плохо растворимыми [122]. Вследствие этого развивается гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз, который приводит к целой серии нежелательных реакций: задержке гепатотоксичных желчных кислот, продукции медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран, избыточному поступлению желчи в кровь и ткани [156]. Поражение печени характеризуется хронической воспалительной клеточной инфильтрацией, желчно-протоковой пролиферацией. Эти изменения носят сначала ограниченный фокальный характер, но затем прогрессируют и приводят к мультилобулярному циррозу и портальной гипертензии. Процесс может длительно протекать без выраженных клинических и биохимических проявлений, медленно, но необратимо прогрессируя [64, 100, 109, 112].

Несмотря на полиэтиологичность хронических диффузных заболеваний печени, фиброгенез – универсальный патофизиологический процесс в ответ на повреждение печени, характеризующийся избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения. Важнейшим участником фиброгенеза являются звездчатые клетки печени (клетки Ито, жиросодержащие клетки, липоциты) [59, 77], которые располагаются в пространстве Диссе между эндотелиальными клетками и поверхностью гепатоцитов, обращенной к синусоиду. Активация эффекторных клеток, таких как звездчатые клетки, перипортальные и перицентральные фибробласты, фиброциты, миофибробласты и др., является ключевой концепцией ответа на повреждение и последующего

развития фиброгенеза [143]. Под воздействием различных повреждающих агентов (вирусы, алкоголь, аутоиммунные состояния, холестааз, нарушения обмена веществ) на поверхности звездчатых клеток увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующих пролиферацию и фиброгенез [2, 37].

Активация звездчатых клеток печени является ключевым событием в иницировании и прогрессировании фиброза печени и основным фактором, способствующим осаждению коллагена [99, 108], так как они являются главными продуцентами внеклеточных матричных компонентов, таких как коллагены I, III и IV типов, фибронектин и ламинин.

Следствием замещения печеночной паренхимы соединительной тканью является уменьшение массы функционирующих клеток, что приводит к недостаточности всех функций печени (синтетической, дезинтоксикационной, гомеостатической и т. п.), перестройка архитектоники печени, изменение давления в синусоидах, портальных трактах, результатом чего является портальная гипертензия [74, 106, 127, 157].

Существуют разные способы морфологической оценки выраженности фиброзных изменений в ткани печени. В клинической практике широко применяется полуколичественная оценка фиброза. Различными группами исследователей предложено несколько систем его оценки (METAVIR, Knodell, Ishak). Целью оценки является получение суммарного, клинически значимого показателя, отражающего все морфологические признаки (локализацию, распространенность, выраженность) повреждения ткани печени. Основное неудобство при работе с этими системами – отсутствие четкого разграничения критериев оценки фиброза печени, с одной стороны, и показателей оценки выраженности некровоспалительной реакции (индекс гистологической активности – ИГА) – с другой, что нередко приводит к неоднозначной трактовке полученных результатов. К сожалению, до настоящего времени морфологическая оценка остается субъективной и зависит от опыта и квалификации патоморфолога [32].

1.2. Лабораторная диагностика

Риски и ограничения, связанные с биопсией, обозначили тенденцию к сужению показаний для ее проведения при хронических болезнях печени у детей, а если она выполняется, то, как правило, однократно – с целью первичной диагностики заболевания [41]. Сывороточные маркеры фиброза – медиаторы фиброгенеза и компоненты экстрацеллюлярного матрикса, определяемые в сыворотке крови (коллаген I, III, IV типов, гиалуроновая кислота, ламинин и его фрагменты, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, цитокины и др.). Существенным недостатком этих методов является низкая специфичность в отношении процессов фиброгенеза в печени, так как эти показатели могут отражать аналогичный процесс любой другой локализации (фиброз легких, поджелудочной железы и т. д.).

Непрямые (косвенные) данные. С целью изучения активности фиброгенеза предложен ряд панелей биохимических показателей: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин и др. – и острофазовых белков (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ферритин и др.). Дискриминантные функции, выведенные на изменения уровня этих показателей, отражают активность воспалительного процесса в ткани органа и таким образом позволяют косвенно судить о стадии фиброза [93].

1.3. Биопсия печени

Биопсия печени остается основной диагностической и прогностической процедурой в оценке заболеваний печени у детей. Специфические гистологические особенности важны для диагностики гепатита, холестатических заболеваний печени, стеатоза, сосудистых аномалий, инфекционных заболеваний, болезней накопления [67, 144].

Биопсия приобретает особенную ценность при наличии перекрестных синдромов либо нетипичном клиническом проявлении, когда только гистологический образец может помочь в решении диагностической дилеммы, дает шанс на своевременную адекватную терапию. Наиболее широко применяется транскутанная пункционная биопсия печени, которая выполняется с помощью иглы Менгини (Menghini) [21]. В последние годы выполняются трансвенозные биопсии – у больных с высоким риском кровотечений, при массивном асците, малых размерах печени и фульминантной печеночной недостаточности [2, 40]. Такая техника позволяет получить до 10–12 образцов ткани из разных отделов печени у одного больного, что делает ее информативной при скрыто текущем заболевании, позволяя уже на ранних этапах выявить фиброз вокруг стенок центральных вен [47]. Для проведения таких биопсий необходимы оборудование, обученный персонал и обязательное наличие дефибриллятора, поскольку при прохождении катетера через правое предсердие возможно развитие нарушений ритма сердца. После получения гепатопунктата проводится его гистологическое исследование с помощью анализа серийных ультратонких срезов [33].

Важно, что отсутствие признаков патологического процесса в гепатобиоптате не исключает его наличия у больного [63, 150]. В связи с неравномерностью фиброзных изменений паренхимы при биопсии не всегда удается получить истинное представление о морфологических изменениях в печени, что в первую очередь может быть связано с получением малоинформативного материала. Стандартная биопсия печени представляет лишь около 1/50 000 всей печени, и, таким образом, ошибка выборки является серьезной проблемой, может приблизиться к 20–30% [134]. Одномоментный забор нескольких образцов ткани печени при проведении биопсии улучшает информативность и точность ее морфологического исследования. Качество диагностики возрастает до 80–100% при исследовании сразу трех биоптатов, полученных одновременно из разных участков печени [51, 136]. Однако риск повреждений печени после одномоментного забора более трех столбиков ее ткани тоже возрастает. К наиболее частым осложнениям биопсии печени относятся

болевые ощущения в месте прокола, болевой синдром наблюдается в 1,5–3 % случаев. Эпизоды рефлекторной гипотензии, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, отмечаются у 3 % пациентов [119]. Массивные кровотечения с угрозой для жизни пациента встречаются в 0,4–0,5 % биопсий. Образование подкапсульных гематом печени выявляется у 23 % больных. Повреждения рядом расположенных органов наблюдаются в 0,01–0,1 % случаев [138]. Описаны случаи поломок биопсийных игл во время манипуляций, а также образования внутрипеченочных артериовенозных свищей [71, 132]. У детей общее количество осложнений несколько больше, чем у взрослых, и достигает 4 % [49].

Очень важна и необходима тесная взаимосвязь клиницистов с патологоанатомами, четко ориентированными на гепатобилиарные проблемы у детей. Большая вероятность внутри- и межнаблюдательных вариаций в оценке биоптатов хорошо известна и может быть одним из факторов, ограничивающих возможности биопсии печени [134].

Именно поэтому, учитывая все сложности гистологической верификации, специалисты мотивированы на поиск неинвазивных методов, особенно в педиатрической практике, которые позволят не только выявить ранние фиброзные изменения печени, но и будут способны осуществлять динамическое наблюдение за фиброзным процессом.

1.4. Ультразвуковое исследование в В-режиме с применением цветовых доплеровских методик

В качестве инструментальных методов в педиатрической практике наиболее часто используется ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Изменения эхогенности печени часто предшествуют клиническим и биохимическим проявлениям заболевания печени, что становится важным диагностическим этапом [135].

Несмотря на высокую информативность метода, его недостатком являлась высокая степень субъективности при исследовании больных, отличающихся по

возрасту, массе тела, степени выраженности жировой и мышечной тканей [4]. При хронических заболеваниях печени изменения ультразвуковой картины во многом зависят от стадии, продолжительности и тяжести заболевания. При легкой степени и в начальной стадии заболевания эхографические изменения могут не фиксироваться. Сложность диагностики и дифференциальной диагностики диффузных поражений печени заключается почти в полном отсутствии специфичных признаков, главным образом на ранних стадиях заболевания, еще до появления таких характерных симптомов, как признаки портальной гипертензии. Изменения ультразвуковой картины наступают в терминальной стадии [38]. Теоретической основой доплеровского метода являются гемодинамические изменения в печени во время перехода от гепатита к фиброзу и циррозу печени. Воспроизводимость доплеровских полученных показателей, однако, низкая, и корреляция между показателями и стадией заболевания – неопределенная [115]. Основная роль доплерографии – оценка портальной венозной гипертензии уже как осложнения цирроза печени. Реканализация пупочной вены и *hepatofugal* поток в воротной вене являются конкретными признаками, имеют высокую прогностическую ценность для диагностики факта портальной гипертензии [90]. Согласно данным литературы, чувствительность для обнаружения фиброза или цирроза печени по данным ультразвука составляет 0,55 (0,23–0,83), специфичность – 0,84 (0,60–0,97), положительная прогностическая ценность метода – 0,67 (0,29–0,92) и отрицательная прогностическая ценность – 0,76 (0,52–0,92) [61, 72, 107, 128].

Таким образом, УЗИ печени оказывается малоинформативным в диагностике ранних стадий фиброза, стеатоза и не позволяет отличить их от неизмененной ткани печени, так как микроархитектурные изменения могут быть незаметны невооруженным глазом на обычном режиме В-изображения, а дети с нормальной печеночной ультразвуковой картиной могут иметь фиброзные изменения печени [24, 89, 116].

1.5. Компьютерная и магнитно-резонансная томография

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) более дорогостоящие и технически более трудные, особенно у младенцев. Проведение исследования пациентам младшего возраста возможно только под наркозом, в присутствии подготовленной бригады специалистов и соответствующего оборудования [9].

Абдоминальные КТ-исследования все чаще выполняются в обычных клинических условиях. По данным М. Kudo et al. (2008), диагностическая точность, чувствительность и специфичность КТ для цирроза печени составляли 67–86 %, 77–84 % и 53–68 % соответственно [107]. Больные подвергаются потенциальному риску, связанному с побочными эффектами, вызванными контрастными препаратами и лучевой нагрузкой, особенно когда могут потребоваться повторные диагностические процедуры [68]. В отличие от УЗИ данный метод не позволяет установить направление кровотока в системе воротной вены [103].

Магнитно-резонансная томография позволяет оценить состояние печеночной ткани, очаговые и диффузные поражения, выявить спленомегалию, портосистемные коллатерали и варикозно расширенные вены. Трудности же представляет постановка диагноза в ранний период заболевания [22]. МР-эластография имеет чувствительность 98 % и специфичность 99 % и обсуждается в качестве альтернативы биопсии печени как золотой стандарт для диагностики и мониторинга фиброза печени. Кроме того, МРТ – самый дорогой сканирующий метод диагностики. Его отличают и более длительное время исследования, необходимость использования специального оборудования, применение наркоза в детской практике. Пороговые значения для диагностики и классификации фиброза печени четко не определены, и необходимы дополнительные исследования.

Все вышеизложенное диктует необходимость поиска, изучения дополнительных неинвазивных методик в диагностике хронических заболеваний

печени в рамках комплексной оценки, которой и является ультразвуковая эластография, позволяющая оценивать механические свойства ткани, то есть жесткость. В клиническую практику внедрены два вида данной технологии: компрессионная (качественная) эластография (КЭГ) и эластография сдвиговой волной (ЭСВ), последняя активно изучается в мультипараметрической оценке печени.

1.6. Ультразвуковая эластография

Ультразвуковая эластография является важным достижением в эволюции неинвазивных инструментов оценки состояния печени вообще, ультразвукового исследования – в частности в течение последних 15 лет. Это метод качественного и количественного анализа упругих свойств тканей [11, 26, 43, 97].

Термин «эластография» предложен в 1991 г. врачами-исследователями из Хьюстона (США) как метод анализа механических характеристик тканей [133]. Используется для обозначения методик дифференциации тканей по их жесткости путем механического воздействия на них, анализа деформаций с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магниторезонансных томографов. Первоначально исследования проводились с использованием фантомов и участков тканей животных *in vitro*. Метод постепенно модифицировался и стал выполняться в режиме реального времени [137]. Наибольшее распространение получила технология ультразвуковой эластографии, или соноэластографии (Elastography, Sonoelastography) – визуализация тканей и органов с отображением различия эластичности (или обратной ей характеристики жесткости) нормальных и патологических тканей на основе оценки локальной деформации при дозированной компрессии или вибрации. Эластичность тканей оценивается с помощью различных показателей, в том числе с помощью коэффициента, который называется модулем упругости (модулем Юнга). Следует, однако, иметь в виду, что количественно величина модуля Юнга пропорциональна жесткости (ригидности) ткани: чем больше его величина, тем больше жесткость ткани.

Эластичность упругого тела или его податливость тем выше, чем больше деформация тела под действием силы. На практике в качестве меры податливости используется обратная величина: жесткость [31, 39].

Известные **методы эластографии** можно классифицировать в зависимости от способа создания деформаций и методов оценки результата следующим образом:

1. Компрессионная (статическая) эластография с оценкой деформации тканей (strain elastography, SE) и возможностью оценки отношения величин деформации в различных участках области исследования (strain rate или strain ratio, SR).

2. Динамическая эластография с применением:

- механического импульсного или вибрационного давления с использованием сдвиговых волн, возникающих при этом (транзиентная эластография – transient elastography, TE);

- акустического радиационного давления (ARFI), создаваемого длинным ультразвуковым сигналом, и оценкой получающихся продольных деформаций;

- акустических радиационных импульсов давления (ARFI), создаваемых ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на разную глубину, с использованием оценки скорости сдвиговых волн (shear wave elastography, SWE).

Следует сказать, что компрессионные методы позволяют получать только качественные характеристики жесткости тканей, в то время как методы с использованием сдвиговых волн дают возможность оценивать количественно модуль Юнга. Поэтому методы на основе сдвиговых волн объединяются общим названием «эластометрия» [31].

У каждого из применяемых в клинической практике методов эластографии есть свои достоинства и недостатки.

1.6.1. Компрессионная эластография

Компрессионная эластография (real-time elastography – RTE) – метод качественной оценки упругих свойств тканей, основанный на уравнении $E = \sigma/\varepsilon$, где E – модуль упругости Юнга, σ – величина компрессии, ε – относительная деформация столбика ткани (стрейн – напряжение). При использовании этого вида эластографии (compression elastography, quasi-static ultrasound elastography, strain imaging, static strain imaging) оценка эластичности тканей проводится путем сравнения изображений до и после сжатия тканей [159, 162]. Недостатками метода являются:

- невозможность получить количественную оценку жесткости ткани с помощью модуля Юнга;
- упругость ткани в различных направлениях неодинакова, кроме того, исследуемые области содержат различные включения в виде жидкостных образований, границ соседних органов, рубцов и т. д.;
- чувствительность метода уменьшается с глубиной;
- зависимость результата от силы и направления сжатия, так что результат в существенной мере зависит от опыта исследователя;
- определенные трудности при выполнении компрессии в ряде областей применения;
- возможный дискомфорт, болевые ощущения пациента;

Перечисленные особенности, а также другие биофизические причины являются источником ошибок и появления артефактов изображения при компрессионной эластографии. Необходимо отметить, что, по данным ряда авторов, методика значительно операторзависима, имеются трудности воспроизводимости полученных результатов в связи с отсутствием стандартизированной оценки степени компрессии тканей, а также стандартизированных показателей эластичности [31].

1.6.2. Динамическая эластография

Динамическая эластография – это, прежде всего, эластография сдвиговых волн. Принципиальным отличием от компрессионной является возможность проведения количественного анализа эластических свойств тканей путем измерения значений скорости сдвиговой волны или модуля Юнга. Сдвиговые волны – это поперечные упругие волны, распространяющиеся в основном в твердых телах. С точки зрения физики, сдвиговая волна – упругая поперечная волна, которая вызывает смещение частиц среды перпендикулярно направлению распространения волны. Методика базируется на уравнении $E = 3 \times \rho \times C^2$, где E – модуль упругости Юнга (Па), C – скорость сдвиговой волны (м/с), ρ – плотность вещества (кг/м^3). Скоростные показатели прямо пропорциональны показателям упругости ткани. Следовательно, чем выше упругость, тем выше скорость [3, 8, 11, 50]. Измеряя скорость распространения сдвиговой волны, можно получить количественную оценку модуля Юнга и, следовательно, количественно характеризовать жесткость ткани. Это существенное преимущество эластографии сдвиговых волн по сравнению с другими методами эластографии. Существует два способа генерации сдвиговых волн: механический и электронный.

1.6.2.1. Транзиентная эластография – transient elastography

Впервые метод эластографии сдвиговых волн (shear wave elastography), или не прямой (транзиентной) эластографии (transient elastography – TE), был реализован в системе FibroScan для исследования печени. Транзиентная эластография (FibroScan®, Echosens®, Париж, Франция), вероятно, является наиболее широко используемым неинвазивным методом в Европе при оценке состояния печени при ее разных заболеваниях [66, 120, 142, 166].

В системе используется специальный ультразвуковой одноэлементный датчик, расположенный на круглой поверхности небольшого поршня, который совершает периодическое механическое воздействие на поверхность кожи. Вокруг поршня возникает кольцевая сдвиговая волна (помимо обычной волны, движущейся вдоль оси поршня вглубь со скоростью звука). Результаты выражаются в килопаскалях (кПа) и соответствуют среднему значению десяти проверенных измерений в диапазоне от 2,5 до 75 кПа [62]. Показатели нормы – не более 5,5 кПа [145]. Оценка печеночной ткани осуществляется в цилиндрическом объеме 4×1 см, что, по крайней мере, в 100 раз больше, чем биопсии печени. Кроме того, транзистная эластография является безболезненной, быстрой (менее 5 минут) и, таким образом, весьма приемлемой для пациентов. По данным E. Gomez-Dominguez et al. (2008), наблюдается корреляция между показателями, полученными методом транзистной эластографии и биопсии печени [92]. По данным результатов исследования М. Г. Тухбатуллина, Л. А. Емелькиной (2007), показатели эластичности печени, полученные методом транзистной эластографии, сопоставлены с результатами морфологической оценки. Показатели эластичности печени в интервале 5,9–7,2 кПа соответствуют стадии фиброза F1; в интервале 7,3–9,5 кПа – стадии фиброза F2; в интервале 9,6–12,5 кПа – стадии фиброза F3; показатели более 12,5 кПа – стадии фиброза F4 [42]. Диагностическая эффективность транзистной эластографии доказана многочисленными исследованиями [85, 158, 160], чувствительность и специфичность приближаются к 90%. В то время как для обнаружения ранних стадий фиброза диагностическое значение существенно ниже. По данным результатов исследования Ч. С. Павлова, Д. В. Глушенкова, В. Т. Ивашкина (2008), максимальная диагностическая точность ТЕ отмечена у пациентов со стадией фиброза F3 (92,5%) и F4 (96%), что сопоставимо с результатами морфологической оценки по системе METAVIR. Средний показатель эластичности печени составил $(3,5 \pm 0,5)$ кПа для F0 и $(6,5 \pm 1,5)$ для F1. Чувствительность эластометрии для стадии F1 фиброза составила 66%, специфичность – 83% [35]. Несмотря на снижение точности для диагностики

промежуточных стадий фиброза, транзиентная эластография оказывается более точной, чем сывороточные биомаркеры, в прогнозировании цирроза и является точным методом ранней диагностики цирроза печени [70].

Тем не менее, транзиентная эластография имеет ряд недостатков:

- ограниченная глубина проникновения;
- отсутствие анатомической ориентации – неспособность выбрать область для региона интереса (ROI), избегая таких структур, как сосуды печени и желчные протоки;
- невозможность прохождения сдвиговой волны через жидкие структуры, находящиеся в луче;
- трудность получения информации у пациентов с ожирением;

Эти ограничения могут привести к неудачной оценке жесткости у пациентов с ожирением, с асцитом, а также с повышенным центральным венозным давлением [96, 117, 129, 165]. Сообщается о технических неудачах метода у детей раннего возраста [19, 91].

Повышение трансаминаз, внепеченочный холестаз, застойная сердечная недостаточность и прием пищи также влияют на показатели транзиентной эластографии, представляя их как ложноположительные [54, 123, 124].

1.6.2.2. Точечная эластография сдвиговой волной – acoustic radiation force imaging

Альтернативой методу механического воздействия с целью получения сдвиговых волн является метод создания акустического радиационного давления с помощью мощного ультразвукового импульса – acoustic radiation force imaging (ARFI). В этом случае возможна локальная оценка модуля Юнга путем измерения скорости сдвиговой волны на определенной глубине и, следовательно, оценка жесткости локального участка ткани. Методика также имеет название «точечная эластография сдвиговой волной» – point shear wave elastography (pSWE). Метод

ARFI имеет некоторые преимущества: более высокое разрешение, меньше причин для артефактов, лучше контраст эластограммы.

ARFI технология, одобренная в клинической практике с 2008 г., предполагает использование стандартного ультразвукового аппарата, а также дает возможность выполнения рутинного ультразвукового исследования с последующим измерением жесткости необходимых анатомических объектов с помощью одного и того же датчика [73]. Методика исследования заключается в том, что после установки под визуальным контролем в В-режиме в определенное положение зоны опроса фиксированного размера датчик производит начальный фокусированный акустический импульс длительностью 267 мкс, который распространяется вглубь. В результате энергия акустического импульса передается окружающим тканям, что вызывает их деформацию и смещение в направлении, перпендикулярном внешнему воздействию. Степень смещения зависит от жесткости среды [130]. Так как скорость сдвиговой волны (c_s , м/с) и модуль Юнга (E , кПа) связаны формулой: $E = 3 \times \rho \times c_s^2$ (где ρ – плотность ткани, имеющая в теле человека значение около 1000 кг/м^3), мы не только легко получаем значения скорости сдвиговой волны или модуля Юнга, но и легко переводим одни единицы в другие, что имеет реальное практическое значение [28]. Принципиальным преимуществом перед механическим способом создания импульса является возможность обеспечивать фокусировку радиационного импульса на различную глубину, если переключать положение фокуса импульса с высокой скоростью [88].

К достоинствам метода ARFI-эластографии относятся:

1. Возможность выполнения эластографии сразу после осмотра в режиме серой шкалы;
2. Визуальный контроль дает возможность оптимизировать зону измерений и проводить локальные измерения при очаговых поражениях;
3. Асцит, ожирение, узость межреберных промежутков у детей младшего возраста, атипичное расположение органа, атрофия или резекция правой доли печени не препятствуют измерениям и технически возможны [46];

4. Стандартизация силы первоначального воздействия на печень нивелирует зависимость измерений от человеческого фактора. По данным S. Bota et al. (2012), внутриклассовый коэффициент корреляции при выполнении исследования одним оператором составил 0,90, а при сравнении между двумя исследователями – 0,86 [57].

В англоязычной литературе опубликовано большое количество работ, посвященных исследованию нормативов ARFI-эластографии во взрослой популяции [73, 101, 118, 141].

По мнению многих исследователей, ARFI-эластография как метод количественного анализа жесткости обладает рядом преимуществ по сравнению с транзистентной эластографией. Критическим его преимуществом относительно ТЕ является возможность визуализации изображения в В-режиме и выбора необходимой зоны интереса паренхимы [73, 80, 87, 113, 155].

Многочисленные исследования доказали высокую диагностическую точность ARFI, сравнимую с ТЕ при циррозе [58, 81, 86, 117].

Самым многочисленным исследованием с применением ARFI-эластографии был ретроспективный объединенный анализ данных 914 пациентов с хроническим гепатитом С, который выявил высокую значимую корреляцию между измерениями ARFI и гистологическим фиброзом (по данным проведенной биопсии) [154]. Обсуждается вопрос о влиянии некровоспалительной активности (отражение повышенных уровней аминотрансфераз) на завышение показателей измерений [148].

К недостаткам метода следует отнести:

- излучение мощных радиационных импульсов приводит к нагреву датчика;
- неизменяемый и небольшой размер области региона интереса (ROI);
- отсутствие цветовой карты [29].

1.6.2.3. Двумерная эластография сдвиговой волной – 2SWE

Электронный способ генерации волн используется и в ультразвуковых сканерах производителей Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция). В ультразвуковых системах Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция) с определенной временной задержкой создается не одна, а несколько точек давления по глубине с последующим формированием фронта сдвиговых волн [11]. Скорость распространения продольных волн в мягких тканях близка величине 1500 м/с, скорости распространения сдвиговых волн имеют порядок нескольких метров в секунду. В системе Aixplorer для анализа поперечных волн используется очень высокая частота сканирования в ограниченной области анализа. Система работает в реальном времени, что обеспечивается быстродействующей программой формирования изображений, и использует цветовое кодирование. Применяются обычные датчики, режим В и стандарт количественной оценки плотности. В соответствии с формулой модуля Юнга упругость ткани может быть рассчитана исходя из скорости распространения сдвиговой волны. На основе полученных результатов в окне интереса может быть сформирована цветовая карта, которая накладывается на обычную серошкальную информацию (В-режим). Выбирается район интереса (цветовое окно) с последующим ожиданием стабилизации изображения для получения однородного окрашивания цветового окна интереса. В режиме реального времени определяются следующие значения эластичности (модуля упругости Юнга) (E) в зоне интереса: E_{mean} , E_{min} , E_{max} и σ (стандартное отклонение). В районе интереса (размеры которого изменяются в зависимости от задачи) можно осуществить измерение локальной эластичности ткани с миллиметровым разрешением. Зависимость результата от действий оператора в методе сдвиговых волн меньше, чем в компрессионном методе, хотя и в этом случае требуется аккуратно манипулировать с датчиком, с тем, чтобы избежать нежелательного сдавливания тканей и появления вследствие этого ошибок и артефактов [31, 39].

Несомненным достоинством метода двумерной ЭСВ с цветовым картированием жесткости печени является возможность элиминировать некачественные эластограммы, позволяющая снизить количество неудовлетворительных результатов эластометрии [12].

Доказано, что методика количественной ультразвуковой эластографии характеризуется хорошей воспроизводимостью при исследовании как одним, так и разными врачами ультразвуковой диагностики и не требует значительных дополнительных затрат времени на исследование [27].

1.6.3. Изучение показателей жесткости печени методом двумерной эластографии во взрослой популяции

Большинство работ по изучению показателей жесткости печени у здоровых добровольцев и пациентов с хроническими заболеваниями печени принадлежит зарубежным авторам. Исследования, проведенные среди взрослой популяции, не только изучили нормальные показатели жесткости, но и доказали диагностическую эффективность двумерной эластометрии сдвиговой волной, установили пороговые значения эластометрических показателей для каждой стадии фиброза.

R. Sirli et al. (2013) изучали жесткость печени в группе взрослых здоровых пациентов из 82 человек. Среднее значение жесткости составило $(6,0 \pm 1,4)$ кПа. Отмечено, что у мужчин показатели жесткости печени выше, чем у женщин [152].

В исследовании Z. Huang et al. (2014) было изучено влияние пола, возраста и индекса массы тела (ИМТ) на жесткость у 509 здоровых пациентов. Оценивались значения жесткости в 6 сегментах печени: II/III и IV, V, VI, VII, VIII. Было установлено, что в V сегменте измерения наиболее успешны (100 %) и наименее вариабельны (коэффициент вариации 8 %). Среднее значение измерений SWE составило $(5,10 \pm 1,02)$ кПа. Показатели жесткости печени были выше у мужчин, чем у женщин: $(5,45 \pm 1,02)$ кПа против $(4,89 \pm 0,96)$ кПа,

$p < 0,001$. Не было выявлено зависимости жесткости от размера ROI, возраста или ИМТ [102].

Значения модуля Юнга у взрослых пациентов с гепатитом С изучали G. Ferraioli et al. (2012). Группа включала 121 пациента, оценивалась точность двумерной эластографии сдвиговой волной (SWE) по сравнению с транзистентной эластографией (TE) с использованием биопсии печени в качестве эталонного стандарта. Исследования проводились конвексным датчиком SC6-1 и зондом M3, в правой доле печени через межреберные промежутки в положении пациента на спине, двумя докторами – параллельно изучалась оценка воспроизводимости. Значения модуля Юнга (SWE) для здоровых пациентов составили от 4,92 кПа (стандартное отклонение 0,71) до 5,39 кПа (стандартное отклонение 0,91). Установлено, что значения жесткости печени увеличивались параллельно со степенью фиброза при исследовании на разных приборах. Медиана модуля Юнга для фиброза F1 составила 6,2 кПа (интерквартильный размах 5,1–6,8), для F2 – 7,6 кПа (7,2–8,3), для F3 – 10,0 кПа (9,2–10,1), для F4 – 15,6 кПа (12,8–18,8). С учетом гистологической верификации точность оценки фиброза методом SWE составила 83,1%, тогда как методом TE – 66,7%. Установлена диагностическая точность для дифференциации фиброза F0–F1 от F2–F4 с AUC 0,92 (95% ДИ 0,85–0,96) для SWE и 0,84 (95% ДИ 0,76–0,90) для TE ($p = 0,002$); для дифференциации F0–F2 от F3–F4 – 0,98 (95% ДИ 0,94–1,00) для SWE и 0,96 (95% ДИ 0,90–0,99) для TE ($p = 0,14$); для дифференциации F0–F3 от F4 – 0,98 (95% ДИ 0,93–1,00) для SWE и 0,96 (95% ДИ 0,91–0,99) для TE ($p = 0,48$). Результаты этого исследования показали, что SWE в режиме реального времени является более точной, чем TE, для оценки значимого фиброза ($\geq F2$). При оценке согласованности результатов, полученных первым и вторым исследователями, диапазон значений коэффициента корреляции составил 0,95 (ДИ 0,93–0,98) и 0,93 (ДИ 0,90–0,96) для первого оператора и второго оператора соответственно, межнаблюдательная согласованность – 0,88 (95% ДИ 0,82–0,94), что характеризует методику хорошей воспроизводимостью при исследовании как одним, так и разными операторами [80].

Аналогичное по дизайну исследование провела исследовательская группа по гепатологии A. Guibal et al. (2016). Изучались диагностические возможности двумерной сдвигово-волновой эластографии в сравнении с транзиентной эластографией, применяя гистоморфологический анализ в качестве стандарта. Исследование показало высокую точность двумерной сдвигово-волновой эластографии в оценке фиброза печени у 149 взрослых пациентов с хроническим заболеванием печени. Пять измерений проводились в V сегменте печени, в положении пациента лежа на спине, на фоне 5-секундной задержки дыхания, используя конвексный датчик SC6-1. Учитывалась медиана пяти успешных измерений, когда цветовая коробка была заполнена на 2/3 и значения жесткости были выше 0,2 кПа. В подгруппе случайным образом выбранных пациентов также было проведено 5 дополнительных измерений жесткости третьим врачом для изучения межнаблюдательной воспроизводимости. Всем пациентам проведена биопсия печени в V сегменте под ультразвуковым контролем, с оценкой результатов в соответствии с системой METAVIR. В подгруппе из 55 пациентов соотношение между жесткостью, измеренной с использованием SWE и TE, и степенью фиброза сравнивалось с использованием коэффициента ранжирования Спирмена.

Средняя жесткость печени в исследуемой группе составляла 7,0 кПа (IQR: 6,0; 8,3) для F0–F1; 9,5 кПа (IQR: 7,8; 11,4) для F2; 13,0 кПа (IQR: 10,4; 16,7) для F3 и 25,8 кПа (IQR: 21,7; 34,5) для F4. Двадцать пять пациентов были включены в подгруппу по изучению воспроизводимости. ICC составлял 0,92 (95% ДИ 0,81–0,96). Пороговое значение модуля Юнга для фиброза $F \geq 2$ установлено как 8,8 кПа для SWE и 7,7 кПа для TE с чувствительностью 90,5 (69,6–98,8) и 85,7 (63,7–97,0), специфичностью 79,4 (62,1–91,3) и 88,2 (72,5–96,7) соответственно. Для фиброза $F \geq 3$ установлено как 11,5 кПа для SWE и 8,6 кПа для TE с чувствительностью 78,6 (49,2–95,3) и 85,7 (57,2–98,2), специфичностью 97,6 (87,1–99,9) и 90,2 (76,9–97,3) соответственно. Для фиброза $F = 4$ установлено как 15,8 кПа для SWE и 11,8 кПа для TE с чувствительностью 100 (54,1–100) и 100 (54,1–100), специфичностью 98,0 (89,1–99,9) и 87,8 (75,2–95,4) соответственно.

Двумерная сдвигово-волновая эластография показала высокую диагностическую точность для фиброза $\geq F2$ с AUC 0,904 (95 % ДИ 0,845–0,946); 0,958 (95 % ДИ 0,912–0,984) для фиброза $\geq F3$ и 0,988 (95 % ДИ 0,955–0,999) для фиброза = F4. При исследовании подгруппы была обнаружена значительная корреляция между стадией фиброза и жесткостью по оценке SWE ($r=0,77$; 95 % ДИ 0,63–0,86; $p<0,0001$) и TE ($r=0,65$; 95 % ДИ 0,47–0,78; $p<0,01$) [94].

В исследование V. Y. Leung et al. (2013) были включены 226 взрослых пациентов с гепатитом В, которым проведена биопсия печени. Показатели жесткости сравнивались с контрольной группой из 171 здорового добровольца. Измерения проводились конвексным датчиком, в VIII сегменте правой доли печени, на фоне кратковременной задержки дыхания, тремя операторами с разным стажем (для оценки воспроизводимости и степени согласования измерений). В группе контроля среднее значение модуля Юнга составило $(5,5 \pm 0,7)$ кПа с диапазоном 3,7–6,7 кПа. Снова отмечено более высокое значение жесткости у мужчин, чем у женщин: $(5,7 \pm 0,5)$ кПа против $(5,4 \pm 0,7)$ кПа соответственно ($p=0,02$). Несогласованность результатов эластометрии и гистологической оценки составила 10,2% (23 из 226 пациентов). Пороговое значение для фиброза $\geq F1$ определено как 6,5 кПа с AUC 0,86; для $\geq F2$ определено как 7,1 кПа с AUC 0,88; для $\geq F3$ определено как 7,9 кПа с AUC 0,93; для F4 определено как 10,1 кПа с AUC 0,98. Диапазон значений коэффициента корреляции для трех операторов при измерении жесткости в трех разных участках печени составлял от 0,86 до 0,98, а доверительный интервал 95 % составлял от 0,71 до 0,99. Отмечена хорошая воспроизводимость между тремя операторами (ICC 0,85; доверительный интервал 95 % 0,70, 0,94) [114].

Сравнительные результатов эластографии сдвиговой волной и транзиентной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени проведено в группе из 128 пациентов в работе В. Н. Диомидовой, О. В. Петровой (2013). Жесткость печени изучена у 60 практически здоровых лиц и 68 больных хроническими заболеваниями печени. Значения жесткости (E_{mean}) в проекции VIII сегмента имели достоверно более высокие значения ($p<0,05$) при сравнении с остальными

сегментами. При сравнении значений жесткости правой и левой долей печени также установлены достоверные различия ($p < 0,05$). При корреляционном анализе не обнаружено значимых связей значений жесткости печени с полом ($p = 0,16$) и возрастом ($p = 0,44$). При транзисентной эластографии значения жесткости у здоровых лиц составили 4,8 кПа (медиана), у больных хроническим вирусным гепатитом В и С – 7,2 кПа, циррозом печени – 43,8 кПа; при эластометрии сдвиговой волной (E_{mean}) – 4,6; 8,3; 55,3 кПа соответственно ($p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой). Успешность измерений методом транзисентной эластографии составила 84,4% случаев, эластометрии сдвиговой волной – 100,0% [7].

Среднее значение жесткости у 100 взрослых пациентов (41 мужчина, 59 женщин) с хроническими диффузными заболеваниями печени различного генеза оценили А. Н. Катрич и др. (2017). У каждого пациента использовалось среднее значение жесткости (E_{mean}) паренхимы печени, полученное в серии из 5 измерений. Проведена гистологическая верификация. Результаты эластографии сравнивались с морфологическими заключениями, полученными по результатам биопсии печени. Значения медианы модуля Юнга печени при стадиях F0–F1 по METAVIR у больных с диффузными заболеваниями печени составили 5,4 (4,8–7,2) кПа, при стадии F2 – 8,5 (8,3–8,9) кПа, при стадии F3 – 13,5 (10,1–14,8) кПа, при стадии F4 – 22,0 (18,2–28,5) кПа (при $p < 0,05$). Чувствительность, специфичность и площадь под кривой (AUC) теста « $E_{\text{mean}} \geq 7,50$ кПа – стадия \geq F2 по METAVIR» составили 97,1%, 77,4% и 0,915; теста « $E_{\text{mean}} \geq 13,25$ кПа – стадия \geq F3 по METAVIR» – 88,3%, 92,5% и 0,932; теста « $E_{\text{mean}} \geq 14,90$ кПа – стадия F4 по METAVIR» – 95,6%, 89,1% и 0,930. По мнению авторов, учитывая высокую диагностическую эффективность метода, при значениях модуля Юнга $< 7,50$ кПа биопсия печени с целью определения стадии фиброза нецелесообразна. При значениях модуля Юнга $\geq 14,90$ кПа биопсия печени может быть использована только при необходимости и для получения гистологических данных, не связанных со стадией фиброза [16].

1.6.4. Изучение показателей жесткости печени методом эластографии сдвиговой волной у детей

Эластография сдвиговой волной как новейшее ультразвуковое направление активно изучается в детской практике, но в меньшей степени, так как изучение показателей жесткости вызывает определенные трудности, связанные, прежде всего, с невозможностью проведения биопсии печени, обусловленной ограниченными техническими возможностями, наличием противопоказаний, несогласием родителей на проведение инвазивной процедуры. Большинство исследований в педиатрии по изучению жесткости печени у детей выполнено методом точечной эластографии сдвиговой волной.

Нормальные показатели жесткости печени у здоровых детей были изучены в группе 240 детей G. Engelmann et al. (2012). На основе анализа обследования методом TE установлены контрольные эластографические показатели печени для здоровых детей, при этом отмечены достоверные различия значений в зависимости от возраста [78]. Среднее значение жесткости составило 4,7 кПа. Медиана жесткости для группы 0–5 лет – 4,40 кПа, 6–11 лет – 4,73 кПа и для группы 12–18 лет – 5,10 кПа ($p=0,001$). Интересно, что для девочек в возрасте 11–18 лет были выявлены более низкие значения жесткости печени, чем для мальчиков того же возраста (4,7 и 5,6 кПа, $p<0,005$).

В работе I. Goldschmidt et al. (2013) показатели нормальной жесткости печени составили 4,5 кПа (2,5–8,9), не установлено достоверных различий в зависимости от возраста и пола детей. Примечательно, что применение общего наркоза значительно увеличивало показатели модуля Юнга – 5,4 кПа (3–9,5) против 4,2 кПа (2,8–8,15) ($p<0,01$) [91].

Показатели жесткости у детей с билиарной атрезией изучили Q. L. Shen et al. (2015), сравнивая показатели жесткости у 31 пациента, полученные методом TE, с результатами биопсии. Установлены средние значения жесткости: F2 – $(9,10 \pm 3,30)$ кПа, F3 – $(11,02 \pm 3,31)$ кПа, F4 – $(22,86 \pm 12,43)$ кПа. Статистически значимыми являлись различия между группами F2 и F4 ($p=0,002$), между

группами F3 и F4 ($p=0,000$). Однако не выявлено достоверных отличий значений жесткости между группами F2 и F3 ($p=0,593$). Пороговое значение, позволяющее дифференцировать пациентов с циррозом печени, предложено как 15,15 кПа для $\geq F4$ с чувствительностью, специфичность, прогностической ценностью положительного и отрицательного прогностического значения 0,857; 0,917; 0,750 и 0,957 соответственно [149].

Несколько недавних педиатрических исследований установили значения ARFI-эластографии у здоровых детей. Причем единого мнения о зависимости скорости сдвиговой волны от пола и возраста у авторов нет.

Самое масштабное педиатрическое исследование M. J. Lee et al. (2013) насчитывает 209 человек, с применением линейного датчика у детей до 5 лет и конвексного – старше. Среднее значение скорости сдвиговой волны в паренхиме печени составило 1,12 м/с. Авторами не установлено различий по значениям скорости сдвиговой волны у детей от 0 до 5 лет и от 5 до 10 лет, то есть результаты, полученные высоко- и низкочастотными датчиками, были равнозначны. В то же время отмечено, что после 10 лет жесткость печени достоверно снижается (среднее значение скорости сдвиговой волны – 1,08 м/с) ($p=0,03$) [110].

Нормативные показатели печени у 103 детей в возрасте от 2 недель до 17 лет также методом ARFI-эластографии определяли S. Hanquinet et al. (2013). Дети были разделены на четыре возрастные группы, впервые был применен линейный датчик для измерения скорости сдвиговой волны у детей младшего возраста, у старших детей использовали конвексный. Скорость сдвиговой волны составила 1,12 м/с в группе здоровых детей (от 0,73 до 1,45 м/с), в группе с хроническими заболеваниями печени (39 пациентов) – 1,99 м/с. Статистически значимой разницы показателей жесткости между возрастными группами не установлено. Авторы указывают, что при статистической обработке данных не было получено достоверных различий по долям печени и глубине зоны опроса от 3 до 5 см [98].

В работе J. Eiler et al. (2012) обследовано 132 здоровых ребенка. Среднее значение показателя скорости сдвиговой волны при использовании конвексного

датчика составило 1,16 м/с. Различий в зависимости от глубины сканирования и возраста ребенка не установлено. Однако авторы отметили, что жесткость правой доли печени была достоверно ниже в сопоставлении с левой долей ($p=0,036$) [75].

В 2013 году группа авторов S. D. Picó Aliaga et al. (2015) изучали возможности точечной эластографии в группе из 96 детей, с соотношением полученных показателей и результатов биопсии. В группе были здоровые дети и пациенты с муковисцидозом, хроническими вирусными гепатитами, билиарной атрезией, каверноматозом воротной вены, болезнью Вильсона, жировыми изменениями печени. В результате исследования установлены средние значения скорости сдвиговой волны у здоровых детей ($1,38 \pm 0,22$ м/с) и у детей с хроническим заболеванием печени ($1,80 \pm 0,45$ м/с) [139].

Показатели у детей с терминальной печеночной недостаточностью исследовали M. J. Noruegas et al. (2012), сравнивая результаты эластографии с гистологическими заключениями (52 ребенка, из них 20 в качестве контрольной группы). Среднее значение скорости сдвиговой волны (SWV) 1,11 м/с в контрольной группе и 1,42 м/с в группе детей с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Данные получены с использованием конвексного датчика [131].

По данным T. Fontanilla et al. (2014), полученным по результатам исследования 60 здоровых детей, средняя скорость сдвиговой волны в результате измерений в правой доле составила ($1,19 \pm 0,04$) м/с (конвексный датчик) и ($1,15 \pm 0,04$) м/с (линейный датчик) с более низкими показателями в правой доле печени. Авторы указывают, что индекс массы тела и пол не имели существенного влияния на значения ARFI [83].

В исследовании Е. В. Феоктистовой и др. (2013) точечная эластография сдвиговой волной (ARFI-эластография) печени выполнена у 100 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет. Работа проводилась конвексным (6C1) и линейным (9L4) датчиками. Несмотря на то, что медиана значений показателей ARFI-эластографии в левой доле была выше при определении как линейным, так и конвексным датчиком, статистическая обработка не подтвердила достоверных

различий ($p=0,16$). Исследователи отметили, что максимальная жесткость печени (медиана скорости сдвиговой волны – 1,33 м/с) наблюдается в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с последующим прогрессирующим снижением до 1,18 м/с в возрасте от 10 до 16 лет [46].

A. Sagir et al. (2015) провели исследование на группе из 198 детей – здоровых и с ХЗП, в котором изучены показатели нормальной жесткости печени, без выполнения биопсии, с использованием метода транзистентной эластографии в качестве референтного. При проведении ТЕ были определены следующие показатели жесткости в разных возрастных группах: 0–5 лет ($n=29$) – $(4,8 \pm 1,4)$ кПа; 6–11 лет ($n=34$) – $(5,4 \pm 1,3)$ кПа; 12–18 лет ($n=27$) – $(5,5 \pm 1,7)$ кПа. При проведении оценки жесткости методом ARFI-SWV (mean \pm SD): 0–5 лет ($n=29$) – $(1,20 \pm 0,17)$ м/с; 6–11 лет ($n=34$) – $(1,22 \pm 0,15)$ м/с; 12–18 лет ($n=27$) – $(1,14 \pm 0,13)$ м/с. Выявлена зависимость изменений жесткости от возраста при проведении исследования методом ТЕ, причем достоверна разница между средними показателями возрастной группы 0–5 лет и 6–11 лет ($p=0,028$) и между показателями возрастной группы 0–5 лет и 12–18 лет ($p=0,047$). Интересно, что различия жесткости между группой 6–11 лет и 12–18 лет не являлись существенными – $p=0,87$. ARFI-SWV метод такой зависимости не продемонстрировал. Возможно, это связано с небольшим диапазоном скорости, предлагаемым данным методом. Другой причиной может быть наличие разного количества пациентов в проведенных исследованиях: зависимость показателей от возраста выявлена в более масштабных исследованиях. В малочисленных же исследованиях, вероятно, имеет место недостаточная статистическая мощность. Установлены пороговые значения для пациентов с незначительным фиброзом: ARFI-SWV – $(1,19 \pm 0,15)$ м/с (диапазон 0,82–1,67 м/с), ТЕ < 7,6 кПа. У пациентов со значительным фиброзом: ARFI-SWV – $(1,34 \pm 0,22)$ м/с (диапазон 0,98–1,84 м/с), ТЕ – от 7,6 до 13,0 кПа. С циррозом: ARFI-SWV – $(1,83 \pm 0,58)$ м/с (диапазон 1,15–2,95 м/с), ТЕ > 13,0 кПа [146].

Работы по изучению жесткости печени методом двумерной эластометрии в педиатрии единичны. Потенциал двумерной эластографии сдвиговой волной (Aixplorer, Supersonic Imagine, Франция) в оценке фиброзных изменений печени у детей от 0 до 17 лет изучен в исследовании S. Franchi-Abella et al. (2016). В ходе работы проанализировано две группы детей: контрольная ($n=51$) и группа детей с заболеваниями печени ($n=45$). Биопсия проведена всем пациентам с хроническими заболеваниями печени: после трансплантации, с билиарной атрезией, неуточненным холестаазом, а также с каверноматозом воротной вены, прогрессирующим семейным холестаазом, склерозирующим холангитом. С последующей гистологической оценкой степени печеночного фиброза по METAVIR. Измерения жесткости проводились конвексным и линейным датчиком, в положении лежа на спине, в правой и левой доле печени. Применялись межреберный и эпигастральный доступы. Успешность измерений явилась 100 %, включая новорожденных. Среднее значение жесткости печени составило $6,58 \pm 1,46$ кПа во всей группе с учетом измерений разными датчиками. Значения жесткости, полученные при использовании конвексного датчика, были выше, чем при использовании линейного датчика ($6,94 \pm 1,42$ кПа против $5,96 \pm 1,31$ кПа; $p=0,006$). В результате исследования не установлено различий показателей жесткости в зависимости от пола и возраста пациентов, также не установлено влияние на показатели выбора зоны измерения и фазы дыхания.

У 88,5–96,8 % пациентов степень фиброза по шкале METAVIR была определена правильно. Исследователи указывают на высокую диагностическую точность для дифференциации степени фиброза F1–F2 от F0 и здоровой паренхимы с AUC 0,90 для конвексного датчика SC6-1 и 0,99 для линейного датчика SL15-4. Точность диагностики стадии фиброза составила 88,9 % при использовании конвексного датчика SC6-1; 95,8 % – при использовании линейного датчика SL15-4 [84].

Группа O. Tutar et al. (2014), также исследовала диагностические возможности двумерной эластографии сдвиговой волной (Aixplorer, Supersonic Imagine, Франция) у пациентов с хроническими заболеваниями печени (76 детей)

и практически здоровых детей (50 человек) в возрасте от 4 месяцев до 17 лет. В основную группу входили пациенты с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным стеатогепатитом, болезнью Вильсона, муковисцидозом, атрезией желчевыводящих путей, врожденным фиброзом печени, склерозирующим холангитом, хроническим вирусным гепатитом, портальным венозным тромбозом, тирозинемией, аутоиммунным гепатитом, криптогенным циррозом, недиагностированным фиброзом печени и синдромом Швахмана – Даймонда. Значения модуля Юнга измерялись в правой доле конвексным датчиком. Пункционная биопсия выполнена всем 76 пациентам основной группы. Среднее значение жесткости в группе здоровых детей составило 7,4 кПа. В результате исследования установлено, что средние значения жесткости у детей с фиброзными изменениями степеней F1, F2, F3 и F4 по Brunt достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ для всех сравнений). Пороговое значение модуля Юнга 10,6 кПа в диагностики фиброзных изменений печени имеет чувствительность 91,5 %, специфичность – 94,0 %, в сравнении с неизменной паренхимой. Пороговое значение 10,4 кПа для диагностики фиброза \geq F2: чувствительность 97,8 % и специфичность 96 % ($p < 0,001$) [161].

Н. J. Shin et al. в 2015 г. изучили нормальные показатели жесткости методом двумерной эластографии сдвиговой волной на группе из 76 здоровых детей разных возрастных групп (0–5 лет, 6–10 лет, 11–18 лет). Средний показатель жесткости составил $5,5 \pm 1,3$ кПа. Авторы доказали, что трех измерений достаточно для оценки жесткости печени для детей в возрасте старше 6 лет независимо от состояния дыхания или печеночной патологии, рекомендуя проводить больше измерений для детей младшего (до 5 лет) возраста [151].

О. Belei et al. (2016) в своей работе исследовали возможности эластометрии у детей с хроническими заболеваниями печени с применением точечной сдвигово-волновой эластографии (ARFI) и двумерной волновой эластографии (SWE). Полученные данные жесткости печени проанализированы в сравнении с данными транзистентной эластографии (TE), которую рассматривали в качестве эталонного метода. Биопсия детям не проводилась.

Группа из 54 детей с заболеваниями печени включала 14 человек с хроническим гепатитом В, 10 – с неуточненным хроническим гепатитом, 5 – с аутоиммунным гепатитом, 19 – с неалкогольным стеатогепатитом, 4 – с болезнью Вильсона, 2 – с гемохроматозом. Все пациенты были обследованы с помощью TE, ARFI и SWE. Измерения на всех приборах проводились в правой доле печени, натощак, в положении лежа на спине. Произведено 10 замеров жесткости с использованием устройства FibroScan (EchoSens, Париж, Франция), зонда М или XL в соответствии с индексом массы тела. Точечная сдвигово-волновая эластография была выполнена Siemens Acuson S2000, с ультразвуковой системой Virtual Touch (Siemens AG, Erlangen, Германия); используя конвексный датчик, также выполняли 10 измерений жесткости. SWE проводили с помощью ультразвукового прибора Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция) с использованием конвексного датчика, определяя среднее значение 5 измерений. Измерения были выполнены двумя высококвалифицированными операторами с опытом работы в группе взрослых пациентов. Исследование показало, что чувствительность двумерной эластографии сдвиговой волной в диагностике начального фиброза выше, чем у точечной сдвигово-волновой эластографии: 92,85 % и 71,42 % для F1, 83,33 % и 77,77 % в диагностике F2 соответственно ($p < 0,05$). Для диагностики более выраженного фиброза чувствительность двумерной сдвигово-волновой эластографии имела еще более высокие значения: 87,5 % для F3 и 85,71 % для F4. Чувствительность же точечной сдвигово-волновой эластографии составила 62,5 % для F3 и 71,42 % для F4. Параллельно нарастанию степени фиброза специфичность обоих методов увеличивалась. Среднее значение модуля Юнга в исследуемой группе детей методом двумерной сдвигово-волновой эластографии SWE составило $(7,76 \pm 2,46)$ кПа (95 % ДИ 7,07–8,46) для диагностики фиброза $\geq F2$, чувствительность 97,8 % и специфичность 96 % ($p < 0,001$) [56].

Возможности метода двумерной эластографии сдвиговой волной у пациентов с билиарной атрезией изучали X. Wang et al. (2016). В исследование включено 38 пациентов с атрезией желчевыводящих путей, 17 детей с синдромом

неонатального гепатита и 31 здоровый ребенок. Пациентам с атрезией желчевыводящих путей проведена биопсия. Получены средние значения жесткости у пациентов с билиарной атрезией – $(20,46 \pm 10,19)$ кПа; неонатальным гепатитом – $(6,29 \pm 0,99)$ кПа; у здоровых детей – $(6,41 \pm 1,08)$ кПа. У детей с билиарной атрезией полученные значения были достоверно выше, чем показатели у детей с неонатальным гепатитом и здоровых детей ($p < 0,01$). Средние же значения жесткости печени между группами контроля и неонатального гепатита не были статистически разными. Авторы указывают, что значительное увеличение показателей жесткости печени у детей с билиарной атрезией позволяет применять метод для дифференциации билиарной атрезии от синдрома неонатального гепатита. Пороговое значение жесткости для дифференциации билиарной атрезии установлено как 8,68 кПа. Площадь под кривой ROC составила 0,997 с чувствительностью 97,4%, специфичностью 100%, положительным прогностическим значением 100% и отрицательным прогнозирующим значением 96,9% [163].

Таким образом, проведенные исследования в детской практике также зарекомендовали себя как диагностически эффективные и технически выполнимые. Резюмируя обзор методик эластографии сдвиговой волной, можно подвести сравнительный итог.

Точечная и двумерная эластография сдвиговой волной в режиме реального времени имеет следующие важные преимущества в отношении ТЕ:

- Встроены в обычную ультразвуковую диагностическую систему и, следовательно, могут использоваться в режиме реального времени изображения в В-режиме для оценки морфологических изменений;

- Возможность серошкальной навигации – выбора глубины измерения, зоны, свободной от сосудистых структур, с оценкой эхогенности, ангиоархитектоники и выраженности фиброзных изменений;

- Асцит, ожирение, узость межреберных промежутков у детей младшего возраста, атипичное расположение органа, атрофия или резекция правой доли печени не препятствуют измерениям и технически возможны.

Двумерная эластография сдвиговой волной, в свою очередь, имеет неоспоримое преимущество перед транзитной и точечной эластографией, так как демонстрирует в реальном времени количественную карту жесткости паренхимы печени. Область интереса (ROI) для измерения жесткости печени может регулироваться по размеру и располагаться так, чтобы избежать артефактов, возникающих вблизи крупных пульсирующих сосудов. Отмечается хорошая воспроизводимость одним и разными специалистами (inter- and intraobserver reproducibility) [27, 80, 114, 161].

Итак, двумерная эластография сдвиговой волной демонстрирует высокий потенциал в обнаружении фиброза печени, особенно на ранних стадиях, которые являются сложными для врачей. Клиническое применение технологии ЭСВ при УЗИ печени началось 10 лет назад [62, 66, 81]. К настоящему времени сформирована методическая основа исследования, выявлены различия показателей жесткости неизменной паренхимы, паренхимы при диффузных изменениях, установлены пороговые значения жесткости для начальных, умеренных, выраженных фиброзных изменений и цирроза печени во взрослой популяции [7, 16, 80, 94, 102, 114, 152].

Вместе с тем применение ЭСВ в детской практике остается малоизученным [46, 75, 78, 98, 110, 121, 131, 146], однако анатомо-физиологические особенности детского возраста требуют разработки собственных диагностических норм и методик.

В ряду вопросов, требующих разрешения, находятся:

- стандартизация методики проведения ЭСВ как этапа мультипараметрического УЗИ печени;
- эластографические критерии нормы с учетом возраста и пола пациента;
- возможности ЭСВ в диагностике и оценке диффузных изменений паренхимы печени;
- диагностическая информативность эластометрических параметров жесткости как признака в оценке риска наличия гепатологических проблем.

Все вышесказанное определило постановку цели и задач настоящего исследования: разработать эластометрические параметры для разных возрастных и гендерных групп в детской популяции, изучить возможности эластографии сдвиговой волной в диагностике диффузных заболеваний печени у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В основу настоящей работы положен анализ результатов ультразвукового исследования 262 пациентов, проходивших обследование и лечение в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Челябинская областная детская клиническая больница» и Клинике профессора Кинзерского (город Челябинск), в период с июня 2015 по октябрь 2017 г. С учетом клинико-лабораторных данных пациенты были разделены на две группы: группа сравнения, группа пациентов с диффузными заболеваниями печени (ДЗП), включающая подгруппы с муковисцидозом и гепатитами. В таблице 1 представлено распределение пациентов на клинические группы по гендерному признаку.

Таблица 1 – Распределение пациентов клинических групп по гендерному признаку

Клинические группы	Количество	Пол мужской	Пол женский
Группа сравнения	200	97	103
Группа с ДЗП	62	31	31

Пациенты группы сравнения были разделены на гендерные и возрастные подгруппы в соответствии с возрастной периодизацией по А. В. Мазурину, И. М. Воронцову [25]. Согласно данной периодизации, внеутробный этап (помимо периода новорожденности, грудного возраста и раннего детства) включает дошкольный период (с 3 до 6 лет), младший школьный период (с 7 до 11 лет), старший школьный период (с 12 до 18 лет). В таблице 2 представлено распределение пациентов по возрастному признаку.

Группу сравнения составили 200 пациентов без патологических изменений печени – группа практически здоровых детей.

Таблица 2 – Распределение пациентов группы сравнения по возрастному признаку

Клинические группы	Возрастные группы		
	3–6 лет	7–11 лет	12–18 лет
Группа сравнения	103	52	45

Критериями включения в группу явились:

1) рост и вес каждого ребенка находились в интервале от 5-го до 95-го перцентиля возрастной нормы [36];

2) отсутствие в анамнезе заболевания печени и (или) застойной сердечной недостаточности;

3) отсутствие воспалительных изменений по данным общего и биохимического анализов крови (признаков холестаза, цитолиза);

4) отсутствие патологических изменений печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и селезенки по данным ультразвукового исследования в серошкальном и доплерографическом (цветовое доплеровское картирование, энергетическое доплеровское исследование, импульсно-волновая доплерография) режимах;

5) спокойное поведение ребенка во время исследования.

В группу «диффузные заболевания печени» вошли 62 пациента: 32 ребенка с муковисцидозом и 30 пациентов с гепатитами. Критерии включения пациентов с диффузными заболеваниями печени:

- генетически доказанный муковисцидоз – диагноз был установлен на основании клинико-лабораторного обследования с анализом данных анамнеза, ДНК-диагностики с определением генотипа и положительного потового теста;

- хронические гепатиты, гепатопатии, сопровождающиеся повышением биохимических проб печени.

Исследуемая группа детей с муковисцидозом включала 32 ребенка, 12 мальчиков и 20 девочек, в возрасте 3–17 лет. У всех детей с муковисцидозом диагноз был установлен на основании клинико-лабораторного обследования с анализом данных анамнеза, ДНК-диагностики с определением генотипа и

положительного потового теста. Течение заболевания у 17 (53,1 %) детей расценивалось как среднетяжелое (первая подгруппа), у 15 (46,9 %) детей – как тяжелое (вторая подгруппа). Оценка тяжести течения заболевания проводилась по балльной шкале Швахмана – Брасфильда в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова (1987), которая учитывает общую активность больного, состояние его питания и физического развития, клинические проявления болезни, а также результаты рентгенологического обследования. Биопсия печени не была включена в алгоритм обследования пациентов с муковисцидозом, так как из-за неравномерного поражения печени биопсия может недооценивать тяжесть изменений паренхимы, и показана в тех случаях, если имеются сомнения в диагнозе или для подтверждения данных перед проведением трансплантации печени [19, 20].

В группе детей с муковисцидозом увеличение размеров печени определялось у подавляющего большинства детей – 31 пациент (96,9 %), увеличение селезенки – у 10 (31,3 %) пациентов. У 13 (40,6 %) детей определялись изменения желчного пузыря в виде утолщения стенки более 4 мм либо уменьшения размеров органа. Шесть детей имели признаки портальной гипертензии (18,8 %), что проявлялось гепатоспленомегалией, расширением воротной вены с наличием снижения линейной скорости кровотока, варикозным расширением вен пищевода. Ультразвуковая картина печени представлена как неизменной паренхимой, так и определялось диффузное или неравномерное повышение эхогенности, неоднородность паренхимы с наличием подчеркнутого сосудистого рисунка, наличием цирротических узлов с обеднением и деформацией типичного сосудистого дерева, выраженным перипортальным фиброзом.

Исследуемая группа детей с другими хроническими заболеваниями печени включала 30 детей, 20 мальчиков и 10 девочек, в возрасте 3–18 лет. В данной группе пациенты распределились следующим образом: криптогенный гепатит – 10, аутоиммунный гепатит – 4, гепатит неуточненного генеза – 3, цирроз печени – 3, гепатит цитомегаловирусной этиологии – 2, болезнь накопления – 2,

недиагностированный фиброз печени – 2, первичный склерозирующий холангит – 2, вирусный гепатит С – 1, герпес-вирусный гепатит – 1. Увеличение печени выявлено у 28 человек (93,3 %), увеличение селезенки – у 17 (56,7 %), признаки портальной гипертензии определялись у 7 детей (23,3 %). Длительность заболевания не более 3 лет имели 23 ребенка (76,7 %), у 1 ребенка длительность составила до 5 лет (3,3 %), у остальных детей (6 человек) длительность заболевания – более 5 лет (20,0 %). Ультразвуковая картина печени у данной группы пациентов была представлена как неизменной паренхимой, так и определялось диффузное или неравномерное повышение эхогенности, неоднородность паренхимы с наличием подчеркнутого сосудистого рисунка, наличием цирротических узлов с обеднением и деформацией типичного сосудистого дерева, выраженным перипортальным фиброзом.

Все пациенты находились на стационарном обследовании в Челябинской областной детской клинической больнице, куда поступали как в период развернутой клинической картины (с абдоминальным, диспептическим, астеновегетативным синдромом, жалобами на слабость и недомогание, боли в животе, рвоту, желтушное окрашивание кожи и склер, в сочетании с увеличением трансаминаз в биохимических анализах крови), так и на обследование по поводу изолированного повышения печеночных ферментов – с синдромом холестаза и цитолиза. Гистологическая верификация была проведена 18 пациентам исследуемой группы, причем в ходе работы мы столкнулись с отсутствием единой патоморфологической оценки биоптатов: оценка степени фиброза по разным шкалам (Knodell, METAVIR, Desmet), включая простое наличие описательной картины образца без заключения по стадии фиброза. Аутоиммунный гепатит установлен 4 детям на основании наличия антинуклеарных антител и антител к гладкой мускулатуре (ANA- и SMA-антител). Компьютерная и магнитно-резонансная томография проведена 9 пациентам, сцинтиграфия – 3 пациентам.

В отношении всех пациентов было получено письменное информированное согласие законных представителей. Исследование одобрено комитетом по этике

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и локальным этическим комитетом ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница».

Всем 262 пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости, включающее три последовательных этапа: исследование в серошкальном, доплерографическом режимах и режиме эластографии и эластометрии сдвиговой волной. Исследование проводилось на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) с использованием широкополосного конвексного датчика, работающего в диапазоне частот от 1 до 6 МГц. Положение пациента на спине, после 6-часового голодания.

2.2. Методы ультразвукового исследования

2.2.1. Эхография в серошкальном режиме

Исследование печени проводилось в косом, поперечном и продольном сканировании, эпигастральным и межреберным доступом. При исследовании печени оценивались кранио-каудальный размер, углы, эхогенность и однородность паренхимы; в режиме цветового картирования – диаметр воротной вены и направление кровотока. Исследование селезенки проводилось межреберным доступом по левым аксиллярным линиям. Оценивались размеры селезенки по длинной и короткой оси, однородность паренхимы органа. В режиме цветового картирования оценивались расположение, форма селезеночной вены и артерии.

2.2.2. Ультразвуковое исследование в доплерографических режимах

В цветокодированных доплерографических режимах в норме и при диффузных изменениях проводилась доплерография сосудов печени и селезенки с получением доплеровского спектра. Количественная оценка кровотока у всех

пациентов осуществлялась в бассейнах: воротной и селезеночной вен, собственной печеночной и селезеночной артерий. Стандартные показатели настройки ультразвукового прибора при исследовании в доплерографических режимах: частота повторения импульсов – 1,0–6,0 МГц; доплеровский угол от 0 до 60 (в среднем 30–40). Контрольный объем занимал около 2/3 диаметра просвета сосуда. Для подсчета данных доплеровских кривых использовались не менее 3–4 циклов удовлетворительного качества с усреднением полученных результатов. Анализ спектральных значений при импульсно-волновой доплерографии включал оценку пиковой систолической скорости (ПСС, м/с), пульсационный индекс (PI, pulsatility index) и индекс резистентности (RI, resistive index).

2.2.3. Ультразвуковое исследование в режиме эластографии и эластометрии сдвиговой волной

По окончании серошкального и доплерографического УЗИ начинали исследование в режиме ЭСВ. Жесткость тканей отображается на экране в виде цветовой кодированной карты (качественная характеристика), количественная величина жесткости оценивается в килопаскалях (кПа).

После активации режима SWE на экран выводится два изображения: на одном в режиме реального времени отображается сканируемая область в В-режиме, на другом – аналогичное изображение с эластограммой (рисунок 1).

Цвет картирования зависит от выбранного типа цветовой карты. При исследовании нами выбран тип цветовой карты, при котором более жесткие ткани окрашивались красным цветом, мягкие – синим. Ткани «средней» жесткости окрашивались в промежуточные цвета: от светло-голубого и зеленого до желтого.

Эластометрию проводили на фоне спокойного дыхания, у детей старшего возраста – во время задержки дыхания не более 10 секунд или во время неглубокого вдоха. Положение пациента на спине. Доступы: субкостальный,

интеркостальный, эпигастральный, с расположением датчика перпендикулярно поверхности тела с минимальным мануальным давлением.



Рисунок 1 – Исследование в режиме ЭСВ. Внизу – сканируемая область в В-режиме, сверху – аналогичное изображение с эластограммой

Сканирование проводилось 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 парастернальной линии (проекция IV сегмента). Измерения проводились в зонах, свободных от сосудистых структур, с установлением зоны опроса на глубине 3–5 см от капсулы, в разных сегментах правой и левой долей печени, с учетом имеющихся литературных данных, свидетельствующих об отсутствии достоверных различий между жесткостью правой и левой доли [46, 84].

Выбирался район интереса (цветовое окно) с последующим ожиданием стабилизации изображения для получения однородного окрашивания. Измерения проводили, если более 90% цветового окна было заполнено цветом. Осуществляли 10 замеров среднего значения модуля Юнга (кПа) – Emean, в разных сегментах правой и левой долей печени, по результатам которых рассчитывалось его среднее арифметическое значение.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM Statistics SPSS, 19.

1. Соответствие данных нормальному распределению проверялось с помощью теста Колмогорова – Смирнова.

Большинство количественных показателей не подчинялось нормальному распределению, поэтому были использованы методы непараметрической статистики. Все количественные данные представлены в виде M (среднее значение), m (стандартная ошибка среднего значения), σ (стандартное отклонение), медианы (50-й перцентиль), 25–75-го перцентилей, минимального и максимального значений.

2. Межгрупповое сравнение количественных параметров проводилось с использованием критерия U – Манна – Уитни, Краскела – Уоллеса, качественных – точного критерия Фишера. При всех методах определялся уровень значимости, p (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

3. При проведении корреляционного анализа двух признаков применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена, с расчетом коэффициента корреляции (R_s), отражающего степень корреляционной связи. Максимально возможное абсолютное значение коэффициента корреляции $r = 1$, минимальное $r = -1$. В зависимости от значения коэффициента корреляции сила корреляционной связи интерпретировалась как: $r > 0,70$ – сильная, $0,50 < r < 0,69$ – средняя,

$0,30 < r < 0,49$ – умеренная, $0,20 < r < 0,29$ – слабая, $r < 0,19$ – очень слабая. Результаты анализа считались статистически достоверными также при $p \leq 0,05$.

4. Для анализа полученных значений жесткости проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (receiver operating characteristic), что представляет собой график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, отображающий соотношение между долей объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных как несущие признак (TPR, называемой чувствительностью алгоритма классификации), и долей объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных как несущие признак (FPR – специфичность алгоритма классификации), при варьировании порога решающего правила. Количественную интерпретацию ROC дает показатель AUC (площадь под ROC-кривой, area under the curve) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации (соответствует случайному гаданию).

5. Метод логистической регрессии [23], использованный в работе, позволяет оценивать параметры уравнения логит-регрессии, выявить влияние изменений показателя модуля Юнга на вероятность развития цирроза. Получена математическая модель, предсказывающая прогноз развития фиброзно-цирротических изменений.

Уравнение логит-регрессии для расчета вероятности отнесения к одной из двух групп пациентов:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(B_0 - B_1 \cdot k)}} ,$$

где K – жесткость;

$$B_0 = -17,87;$$

$$B_1 = 2,96.$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{(17,87 - 2,96k)}} ,$$

где p – переменная отклика, которая расценивается как вероятность развития фиброзно-цирротических изменений, принимает значение от 0 (невозможно возникновение фиброза) до 1 (достоверное развитие фиброза);

k – модуль Юнга как предиктор, влияющий на развитие фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Статистическая обработка данных проводилась совместно с канд. пед. наук, доцентом кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Т. Н. Шамаевой.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Эластография сдвиговой волной при исследовании неизменной печени у практически здоровых детей

Эластографическая картина неизменной печени у всех пациентов группы сравнения характеризовалась окрашиванием паренхимы обеих долей однородным синим цветом без участков локального повышения жесткости (рисунок 2).



Рисунок 2 – Пример оценки жесткости печени у практически здорового ребенка, возраст 5 лет: В-режим (внизу) и режим двумерной эластографии сдвиговой волной (вверху). Результаты одного из 10 замеров. $E_{mean} = 4,0$ кПа. Однородное окрашивание без участков локального повышения жесткости

С учетом имеющихся данных литературы, свидетельствующих об отсутствии достоверных различий между жесткостью правой и левой доли, измерения проводились в обеих, для дальнейшего анализа количественные данные были объединены. У каждого пациента рассчитывались средние значения E_{mean} из 10

измерений в двух долях. Медиана значения E_{mean} в группе сравнения составила 5,00 кПа, E_{max} – 6,3 кПа. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Значение модуля Юнга (E_{mean} , кПа) паренхимы неизменной печени в исследуемой группе практически здоровых детей

Группа N=200	Модуль Юнга, кПа				
	$M \pm m$	Медиана	Минимальное – максимальное значения	25–75-й перцентиль	σ
3–18 лет	5,01 ± 0,03	5,00	3,00 – 6,30	4,70–5,38	0,49

Для уточнения возрастных особенностей жесткости неизменной паренхимы все обследованные пациенты были разделены на три группы в соответствии с возрастной периодизацией по А. В. Мазурину, И. М. Воронцову [25].

Подгруппа 1 включала в себя 103 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет. Подгруппа 2 состояла из 52 детей в возрасте от 7 до 11 лет. В подгруппу 3 вошли 45 детей в возрасте от 12 до 18 лет. Медиана значения E_{mean} в возрастной группе 3–6 лет ($n=103$) составила 4,90 кПа, E_{max} – 6,18 кПа. Медиана значения E_{mean} в возрастной группе 7–11 лет ($n=52$) составила 5,03 кПа, E_{max} – 6,00 кПа. Медиана значения E_{mean} в возрастной группе 12–18 лет ($n=45$) составила 5,24 кПа, E_{max} – 6,20 кПа. Полученные значения жесткости паренхимы неизменной печени в различных возрастных группах представлены в таблице 4, на рисунке 3.

Достоверные различия жесткости получены при сравнении показателей возрастных групп 3–6 лет и 7–11 лет ($p = 0,001$), 3–6 лет и 12–18 лет ($p = 0,001$). Между второй и третьей возрастными подгруппами статистически значимые различия не установлены ($p > 0,001$). Таким образом, показатели жесткости печени детей в возрасте старше 6 лет достоверно выше. Вероятно, при увеличении выборки обозначится тенденция увеличения значений жесткости в направлении увеличения возраста.

Таблица 4 – Значение модуля Юнга (Emean, кПа) паренхимы неизменной печени в различных возрастных группах

Возрастные группы	Модуль Юнга, кПа				
	M ± m	Медиана	Минимальное – максимальное значения	25–75-й процентиль	σ
3–6 лет (n = 103)	4,89 ± 0,04	4,90	3,48 – 6,18	4,56–5,22	0,45
7–11 лет (n = 52)	5,09 ± 0,07	5,03	3,00 – 6,00	4,98–5,41	0,48
12–18 лет (n = 45)	5,18 ± 0,08	5,24	4,05 – 6,20	4,77–5,54	0,51

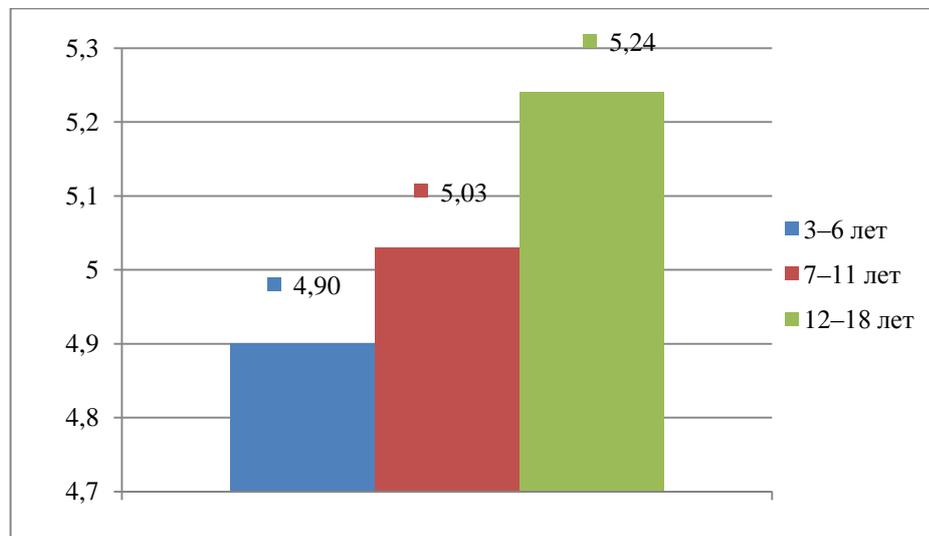


Рисунок 3 – Медианы средних значений модуля Юнга (Emean, кПа) в разных возрастных группах у практически здоровых детей

Достоверные различия жесткости получены при сравнении показателей возрастных групп 3–6 лет и 7–11 лет ($p=0,001$), 3–6 лет и 12–18 лет ($p=0,001$). Между второй и третьей возрастными подгруппами статистически значимые различия не установлены ($p>0,001$). Таким образом, показатели жесткости печени детей в возрасте старше 6 лет достоверно выше. Вероятно, при увеличении выборки обозначится тенденция увеличения значений жесткости в направлении увеличения возраста.

Для уточнения половых различий в показателях жесткости неизменной паренхимы печени нами был проведен анализ значений модуля Юнга у девочек

(n=103) и мальчиков (n=97). Результаты анализа представлены в таблице 5, на рисунке 4.

Таблица 5 – Значение модуля Юнга (E_{mean} , кПа) паренхимы неизменной печени в исследуемой группе практически здоровых детей в различных гендерных группах (возраст 3-18 лет)

Группы	Модуль Юнга, кПа				
	$M \pm m$	Медиана	Минимальное – максимальное значения	25–75-й процентиль	σ
Мальчики (n = 97)	$5,07 \pm 0,07$	5,08	4,06 – 6,00	4,82–5,50	0,48
Девочки (n = 103)	$5,03 \pm 0,05$	4,99	4,26 – 5,70	4,78–5,33	0,36

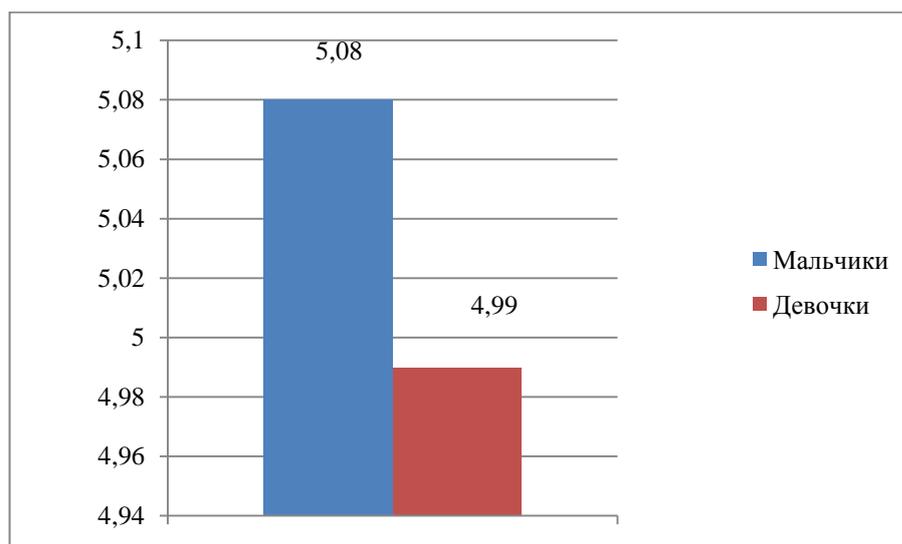


Рисунок 4 – Медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) в разных гендерных группах у практически здоровых детей

При сравнении двух групп статистически значимыми считались различия при $p > 0,001$. В результате исследования не было установлено достоверных статистически значимых различий значений жесткости в зависимости от пола: медиана E_{mean} у мальчиков – 5,08 кПа, у девочек – 4,99 кПа ($p = 0,345$).

Таким образом, нормальная эластографическая картина печени характеризуется однородным окрашиванием паренхимы в синие цвета в пределах цветового окна, без наличия участков локального повышения жесткости. Среднее значение модуля Юнга – $(5,01 \pm 0,03)$ кПа, медиана значения E_{mean} – 5,00 кПа

(4,70–5,38). Выявлено достоверное увеличение жесткости печени у детей старше 6 лет. Не установлено достоверных различий жесткости в зависимости от пола.

Отметим, что полученное нами среднее значение жесткости в контрольной группе ($5,01 \pm 0,03$) кПа ближе к значениями исследователей Z. Huang et al. (2014; 509 здоровых взрослых добровольцев) [102] и H. J. Shin et al. (2016; 76 здоровых детей) [151], которые составили ($5,10 \pm 1,02$) кПа и ($5,5 \pm 1,3$) кПа соответственно (двумерная эластометрия). Среднее значение жесткости в исследовании G. Engelmann et al. (2012, TE) составило 4,7 кПа [78]. Такие же близкие значения жесткости получены и группой отечественных авторов (Диомидова В. Н., Петрова О. В., 2013): медиана жесткости при исследовании методом эластографии сдвиговой волной у 60 взрослых добровольцев Emean – 4,6 кПа [7]. Результаты отличаются от данных S. Franchi-Abella et al. (2016) и O. Tutar et al. (2014), где средний показатель жесткости, полученный конвексным датчиком, выше и составил ($6,94 \pm 1,42$) кПа и 7,41 кПа соответственно [84, 161]. Однако следует учитывать, что обе работы были выполнены на контрольных группах из 50 здоровых детей, что может снижать статистическую мощность проведенных исследований.

Аналогичные результаты увеличения жесткости с возрастом были установлены G. Engelmann et al. и A. Sagir et al. при изучении нормальных показателей жесткости методом транзиентной эластографии в группах детей 240 и 198 человек. G. Engelmann et al. (2012) [78] установили значения медианы жесткости для возрастной группы 0–5 лет – 4,40 кПа, для группы 6–11 лет – 4,73 кПа и для группы 11–18 лет – 5,10 кПа ($p=0,001$). A. Sagir et al. (2015) [146] также проследили возрастные зависимости жесткости: ($4,8 \pm 1,4$) кПа (0–5 лет), ($5,6 \pm 1,3$) кПа (6–11 лет), ($5,7 \pm 1,7$) кПа (12–18 лет). Причем значения жесткости в данных возрастных группах близки к результатам, полученным в ходе нашего исследования.

Гендерные особенности жесткости паренхимы проанализированы в работе S. Franchi-Abella et al. (2016) [84], где также не было установлено различий жесткости в зависимости от пола. В исследовании Z. Huang et al. (2014; 509

взрослых добровольцев) среднее значение жесткости у мужчин – $(5,45 \pm 1,02)$ кПа было выше, чем у женщин – $(4,89 \pm 0,96)$ кПа, $p < 0,00$ [102].

Полученные нами значения модуля Юнга у практически здоровых детей в разных гендерно-возрастных группах могут иметь определенное значение при интерпретации результатов эластометрии сдвиговой волной в процессе диагностического обследования печени и рекомендоваться в качестве нормативных.

3.2. Эластография сдвиговой волной у детей с муковисцидозом

Эластографические особенности измененной печени у всех пациентов с муковисцидозом включали наличие разной эластометрической картины: от однородного окрашивания в синие или голубые тона и отсутствия зон повышенной жесткости (т. е. качественные характеристики (цветовая гамма) практически не отличались от контрольной группы) до желто-оранжевого и красного окрашивания зоны интереса (рисунки 5, 6).



Рисунок 5 – Пример оценки жесткости неизменной паренхимы печени у ребенка с муковисцидозом: В-режим (внизу) и режим двумерной эластографии сдвиговой волной (вверху). Emean = 5,6 кПа. Однородное синее окрашивание без участков локального повышения жесткости.

Первым этапом нашего исследования явилось сравнение значений модуля Юнга у пациентов контрольной и основной групп. В группе пациентов с муковисцидозом лишь 9 (28,1 %) детей имели значения модуля Юнга, не превышающие таковых у практически здоровых детей (максимальное значение E_{mean} в контрольной группе – 6,30 кПа). При сравнении двух групп получены достоверные различия значений модуля Юнга (E_{mean}) ($p < 0,001$), что иллюстрирует ниже приведенная диаграмма (рисунок 7). Медиана модуля Юнга в группе практически здоровых детей составила 5,00 кПа, в группе детей с муковисцидозом – 6,50 кПа. Полученные данные представлены в таблице 6, на рисунке 7.



Рисунок 6 – Пример оценки жесткости измененной паренхимы печени у ребенка с муковисцидозом: В-режим (внизу) и режим двумерной эластографии сдвиговой волной (вверху). $E_{mean} = 27,4$ кПа. Красно-оранжевое окрашивание зоны опроса, что соответствует выраженным изменениям жесткости паренхимы (цирроз).

Таблица 6 – Жесткость (E_{mean} , кПа) паренхимы печени у детей исследуемых групп: практически здоровых детей и детей с муковисцидозом

Группы	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Группа сравнения (n = 200)	$5,01 \pm 0,03$	0,49	5,00	4,70–5,38	3,00 – 6,30
Муковисцидоз (n = 32)	$7,11 \pm 0,44$	2,48	6,50	5,62–7,52	4,30 – 16,90
Примечание – При сравнении двух групп $p < 0,001$.					

Ввиду малого количества пациентов в возрастных подгруппах гендерно-возрастные особенности жесткости у детей с муковисцидозом не подлежат статистической обработке.

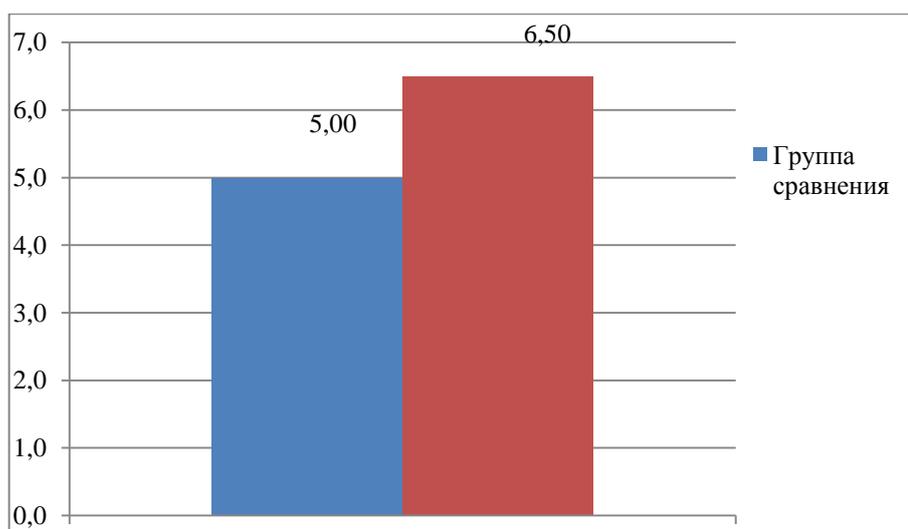


Рисунок 7 – Медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) в группе сравнения и группе с муковисцидозом

Следующим этапом исследования явилось изучение изменения модуля Юнга в зависимости от степени тяжести течения муковисцидоза. Анализ полученных данных показал, что более выраженные изменения модуля Юнга характерны для детей, у которых течение муковисцидоза признано тяжелым, различия достоверны ($p < 0,002$). Медиана модуля Юнга в группе детей среднетяжелого течения составила 5,90 кПа, в группе с тяжелым течением заболевания – 7,30 кПа. Данные представлены в таблице 7, на рисунке 8.

Таблица 7 – Жесткость (E_{mean} , кПа) паренхимы печени у детей с муковисцидозом с различной тяжестью течения заболевания ($n = 32$)

Подгруппы	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й процентиля	Минимальное – максимальное значения
Среднетяжелое течение ($n = 17$)	$5,98 \pm 0,23$	0,94	5,90	5,20–6,75	4,30 – 7,90
Тяжелое течение ($n = 15$)	$8,39 \pm 0,79$	3,05	7,30	6,20–10,70	5,60 – 16,90

Примечание – При сравнении двух подгрупп $p < 0,002$.

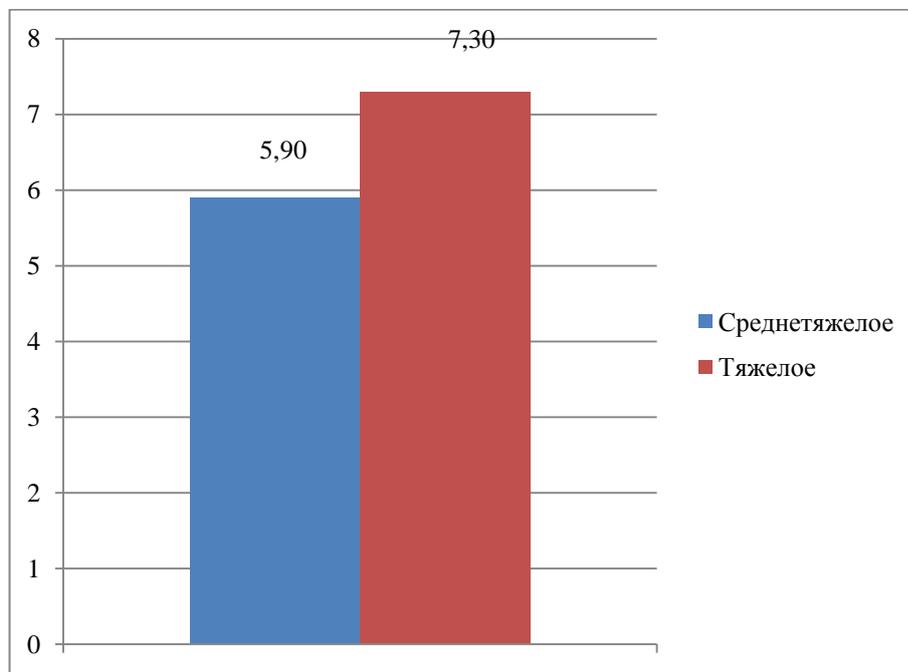


Рисунок 8 – Медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) в группах со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания

Характеристики ультразвуковой картины, показателей кровотока печени и селезенки пациентов с муковисцидозом представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Ультразвуковые характеристики картины печени и кровотока у детей с муковисцидозом

Показатель	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Размеры печени, мм	$115,03 \pm 2,89$	16,37	113,50	100,25–127,75	90,00 – 152,00
Размеры селезенки, мм	$86,97 \pm 3,99$	22,62	83,50	68,25–103,75	60,00 – 155,00
Диаметр воротной вены, мм	$6,45 \pm 0,27$	1,51	6,00	5,33–7,45	4,40 – 11,00
Диаметр селезеночной вены, мм	$4,93 \pm 0,27$	1,53	4,85	3,65–7,00	3,00 – 9,00
Скорость кровотока в воротной вене, см/с	$17,97 \pm 0,70$	3,98	18,00	15,25–21,50	9,00 – 25,00
Скорость кровотока в селезеночной вене, см/с	$19,41 \pm 0,68$	3,83	20,00	17,25–22,00	7,00 – 25,00
Скорость кровотока в печеночной артерии, см/с	$38,84 \pm 1,34$	7,58	39,50	35,25–44,00	21,00 – 58,00
Скорость кровотока в селезеночной артерии, см/с	$70,81 \pm 2,81$	15,88	68,50	56,75–84,25	47,00 – 105,00
Индекс резистентности печеночной артерии	$0,73 \pm 0,10$	0,06	0,72	0,69–0,79	0,61 – 0,81
Индекс резистентности селезеночной артерии	$0,69 \pm 0,10$	0,06	0,69	0,64–0,73	0,59 – 0,82
Индекс пульсации селезеночной артерии	$1,12 \pm 0,30$	0,17	1,10	1,00–1,20	0,80 – 1,50

Как видно из таблицы 8, среднее значение размеров печени составило ($115,03 \pm 2,89$) мм, медиана – 113,50 мм; среднее значение размеров селезенки – ($86,97 \pm 3,99$) мм, медиана – 83,50 мм. Среднее значение и медиана ряда указанных параметров кровотока не выходят за рамки нормальных: среднее значение диаметра воротной вены у пациентов с муковисцидозом – ($6,45 \pm 0,27$) мм, медиана – 6,00 мм, при этом в норме у детей разных возрастных групп 3,5–4,0 – 11–13 мм [14]. Среднее значение диаметра селезеночной вены в группе детей с муковисцидозом составило ($4,93 \pm 0,27$) мм, медиана – 4,85 мм, что не отличается от показателей нормы. По данным М. И. Пыкова (2018), средняя скорость в системе воротной вены 20–30 см/с при нижней границе нормы 10 см/с, средняя

систолическая скорость в сегментарной ветви печеночной артерии 45–50 см/с при индексе резистентности 0,6–0,7 [14]. В исследуемой группе детей получено среднее значение скорости кровотока в воротной вене ($17,97 \pm 0,70$) см/с, медиана – 18,00 см/с; среднее значение систолической скорости сегментарной ветви печеночной артерии – ($38,84 \pm 1,34$) см/с, медиана – 39,50 см/с. Однако среди всех показателей кровотока показатели нормы превышают индекс резистентности печеночной артерии – его среднее значение составило ($0,73 \pm 0,10$), медиана – 0,72; и индекс пульсации селезеночной артерии: среднее значение ($1,12 \pm 0,30$), медиана – 1,10.

Не смотря на то, что к 2-3 летнему возрасту у детей с муковисцидозом происходит нормализация биохимических печеночных маркеров, наиболее специфичным показателем поражения печени при муковисцидозе является повышение щелочной фосфатазы [153]. Что совпадает с данными нашего исследования, представленными в таблице 9. Ряд значимых биохимических показателей представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Биохимические показатели крови у детей с муковисцидозом

Показатель	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й процентиля	Минимальное – максимальное значения
АЛТ, Ед/л (норма 0–42)	$28,06 \pm 4,41$	24,97	22,00	14,25–31,75	3,00 – 123,00
АСТ, Ед/л (норма 0–39)	$39,03 \pm 3,41$	19,33	35,50	29,00–43,75	11,00 – 104,00
ЩФ, Ед/л (норма 42–360)	$483,61 \pm 56,13$	297,00	425,50	323,50–543,50	166,00 – 1697,00
Общий билирубин, мкмоль/л (норма 2–21)	$8,60 \pm 1,02$	5,78	6,65	5,03–10,98	2,60 – 25,70
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма 0–3,4)	$2,54 \pm 0,35$	1,61	2,20	1,40–3,30	0,30 – 5,60

При анализе показателей таблицы 9 выявлено, что у пациентов с муковисцидозом среднее значение и медиана АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина не превышают норму. А вот уровень щелочной фосфатазы у 30 пациентов (93,8%) из 32 стабильно повышен: среднее значение ($483,61 \pm 56,13$)

Ед/л, медиана – 425,50 Ед/л при норме 42–360 Ед/л, данный показатель свидетельствует о выраженности холестаза.

Проведен корреляционный анализ показателей модуля Юнга, ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с муковисцидозом.

Характер межсистемных взаимосвязей был изучен на основании корреляционного анализа. Выявлены корреляционные пары, учитывая сильную и среднюю связь между показателями, у пациентов с муковисцидозом, результаты представлены ниже (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа модуля Юнга, ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с муковисцидозом

Прямая связь		
Корреляционные пары	r	p
Модуль Юнга – размеры печени	0,648 **	0,000
Модуль Юнга – размеры селезенки	0,688 **	0,000
Модуль Юнга – скорость кровотока в воротной вене	0,091	0,621
Модуль Юнга – скорость кровотока в селезеночной вене	0,206	0,258
Модуль Юнга – скорость кровотока в печеночной артерии	0,515 **	0,003
Модуль Юнга – индекс резистентности селезеночной артерии	0,307	0,087
Модуль Юнга – индекс резистентности печеночной артерии	0,412 *	0,019
Модуль Юнга – индекс пульсации селезеночной артерии	0,397 *	0,024
Модуль Юнга – АЛТ	0,130 **	0,477
Модуль Юнга – АСТ	0,222 *	0,265
Модуль Юнга – ЩФ	0,231	0,237
Примечание – * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).		

Согласно данным таблицы 10, значима связь модуля Юнга с размерами печени и селезенки, скоростью кровотока в печеночной артерии. Полученные взаимосвязи отражены на рисунке 9.

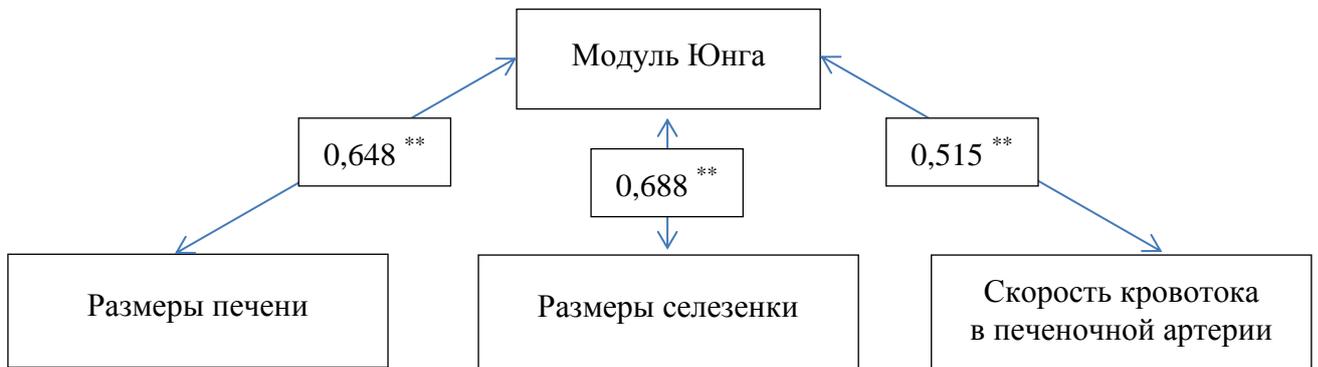


Рисунок 9 – Результаты корреляционного анализа модуля Юнга и ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с муковисцидозом

Таблица 11 и рисунок 10 отражают выявленную прямую связь между размерами печени и селезенки с такими характеристиками кровотока в печеночной и селезеночной артерии, как скорость, индекс резистентности и индекс пульсации. По полученным данным анализа, скорость кровотока в воротной вене связана со скоростью кровотока в селезеночной вене.

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа ультразвуковых, доплерографических показателей у детей с муковисцидозом

Прямая связь		
Корреляционные пары	r	p
Размеры печени – размеры селезенки	0,757 **	0,000
Размеры печени – индекс пульсации селезеночной артерии	0,460 **	0,008
Размеры печени – скорость кровотока в печеночной артерии	0,502 **	0,003
Размеры селезенки – скорость кровотока в печеночной артерии	0,673 **	0,000
Размеры селезенки – индекс резистентности печеночной артерии	0,508 **	0,003
Размеры селезенки – индекс пульсации селезеночной артерии	0,455 **	0,009
Скорость кровотока в воротной вене – скорость кровотока в селезеночной вене	0,470 **	0,007
Примечание – * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).		

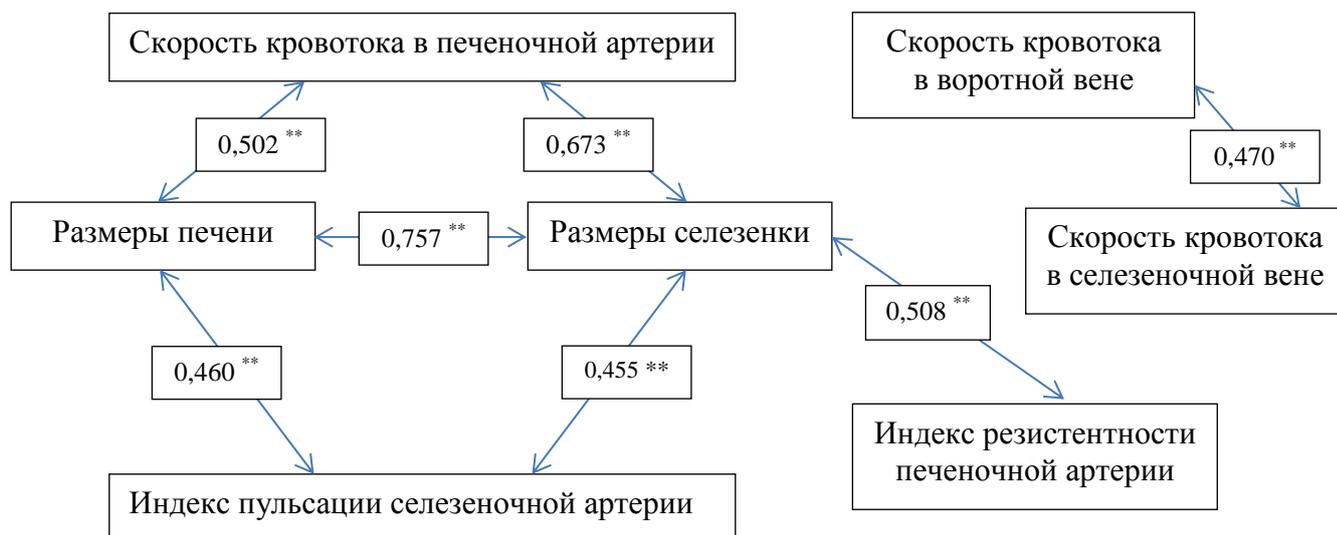


Рисунок 10 – Результаты корреляционного анализа ультразвуковых, доплерографических показателей у детей с муковисцидозом

Определены чувствительность и специфичность проведенных диагностических тестов, пороговое значение жесткости у пациентов с муковисцидозом. На рисунке 11, в таблице 12 представлены данные ROC-анализа с построением ROC-кривой.

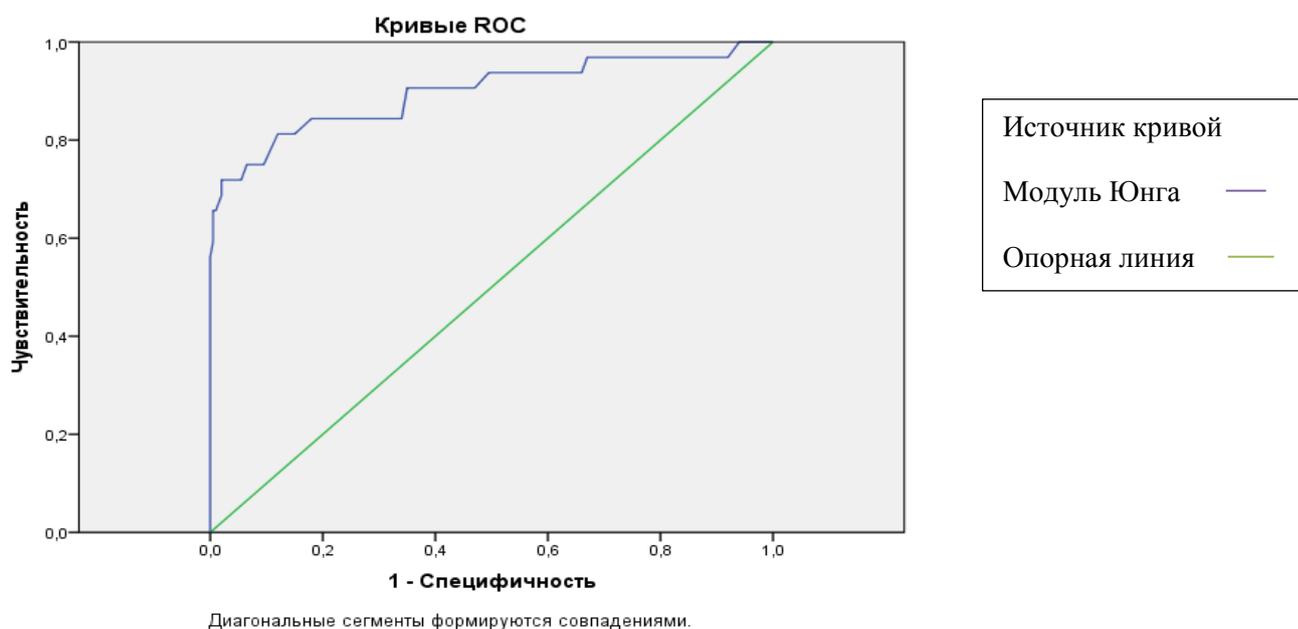


Рисунок 11 – ROC-кривая чувствительности и специфичности значения модуля Юнга у пациентов с муковисцидозом

Таблица 12 – Площадь под ROC-кривой, тестовая переменная – жесткость, модуль Юнга

Площадь	Стд. ошибка	Асимптоматическая значимость	Асимптоматический 95 % доверительный интервал	
			Верхняя граница	Нижняя граница
0,898	0,039	0,000	0,822	0,974

По данным нашего исследования, при построении ROC-кривой площадь 0,898 (хорошая модель классификатора), 95 % доверительный интервал соответствует 0,822–0,974.

В таблице 13 приведены данные о чувствительности и специфичности пороговых значений модуля Юнга у пациента с муковисцидозом, при оптимальной комбинации чувствительности и специфичности предсказательная ценность порогового значения 5,85 кПа представляется оптимальной.

Таблица 13 – Показатели чувствительности и специфичности значений модуля Юнга у пациентов с муковисцидозом

Пороговое значение модуля Юнга, кПа	Чувствительность, %	Специфичность, %
5,70	72	95
5,85	72	98
6,09	66	99

В литературном поиске нам удалось обнаружить лишь несколько исследований, в которых оценка жесткости печени проводилась в группе пациентов, страдающих муковисцидозом. Поскольку «муковисцидоз-ассоциированные» заболевания печени развиваются на ранней стадии жизни, а новые случаи после 20-летнего возраста редки, эта основная педиатрическая возрастная группа и является наиболее интересной для оценки изменений печени.

Возможности транзientной эластографии впервые изучили P. Witters et al. В 2009 году [164] в группе 66 детей с муковисцидозом, при сравнении с контрольной группой, состоящей из 59 человек, без проведения биопсии.

26 пациентов (39%) имели клинические, биохимические и ультразвуковые признаки поражения печени. По результатам десяти замеров в группе контроля значение жесткости для детей младше 12 лет составило 5,63 кПа, старше 12 лет – 6,50 кПа. Исследование не выявило гендерных различий жесткости, не установлено зависимости жесткости от пола, веса, роста и индекса массы тела. В результате исследования P. Witters et al. отмечено повышение показателей жесткости у больных с клиническими (гепатоспленомегалия) – $(11,07 \pm 5,51)$ кПа ($n=6$) против $(5,08 \pm 3,45)$ кПа ($n=60$), $p < 0,0001$, биохимическими – $(7,40 \pm 3,10)$ кПа ($n=7$) против $(5,42 \pm 4,08)$ кПа ($n=59$), $p=0,013$ и ультразвуковыми «муковисцидоз-ассоциированными» признаками поражения печени – $(8,19 \pm 5,96)$ кПа ($n=23$) против $(4,27 \pm 0,94)$ кПа ($n=41$), $p=0,0001$. Среднее значение жесткости печени у детей с муковисцидозом составило $(5,63 \pm 4,02)$ кПа. В нашем исследовании у пациентов с муковисцидозом медиана модуля Юнга была 6,50 кПа. Мы получили достаточно близкие значения, несмотря на то, что два исследования проводились на разных приборах.

Целью работы L. Monti et al. [126] в 2012 г. было изучение показателей жесткости, с использованием точечной эластографии сдвиговой волной, в группе из 75 детей с муковисцидозом (также без биопсии). Всем пациентам проведено десять замеров скорости сдвиговой волны в правой доле печени. Параллельно осуществлялась стандартная диагностика - ультразвуковое исследование, анализ биохимических показателей и фиброгастродуоденоскопия. В результате установлено, что медиана скорости сдвиговой волны была значительно выше у пациентов с клиническими, биохимическими и ультразвуковыми признаками поражения печени, в сравнении с пациентами, не имеющими данных признаков, что соотносится с полученными в ходе нашего исследования результатами. Значения скорости сдвиговой волны увеличивались по мере нарастания признаков декомпенсации портальной гипертензии.

T. Canas et al. (2015) [60] исследовали жесткость печени в группе из 72 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 9 месяцев до 18 лет, сопоставляя полученные результаты с данными контрольной группы ($n=60$). Как и в нашей

работе, всем пациентам проводилось обычное ультразвуковое исследование, после чего осуществлялась оценка жесткости печени конвексным датчиком с использованием точечной эластографии сдвиговой волной. Биопсия печени пациентам основной группы также не проводилась. Пять замеров скорости сдвиговой волны проводились в правой и левой доле печени, в положении лежа на спине, располагая датчик в подреберье и межреберным доступом. В группе здоровых детей не отмечено статистически значимых различий скорости сдвиговой волны между правой и левой долями печени. Выявлено достоверное увеличение скорости сдвиговой волны у пациентов с «муковисцидоз-ассоциированным» поражением печени по сравнению со здоровыми детьми и пациентами с муковисцидозом без поражения печени ($p=0,003$). Диагноз «муковисцидоз-ассоциированное поражение печени» был выставлен с использованием неинвазивных критериев Colombo [60,69].

Данных по исследованию жесткости печени методом двумерной эластографии сдвиговой волной с использованием аппарата Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) у детей, страдающих муковисцидозом, обнаружить не удалось. В своем исследовании мы проводили измерения по всем сегментам правой и левой долей, используя конвексный датчик, чтобы стандартизировать протокол, полагая, что измерения линейным датчиком не всегда технически возможны у детей старшего возраста. Анализ полученных нами данных, как и других исследовательских групп, выявил, что показатели жесткости печеночной ткани у больных муковисцидозом имеют достоверно большие значения, чем у пациентов контрольной группы.

Таким образом, эластографические особенности печени у пациентов с муковисцидозом характеризуются наличием разнородной эластометрической картины: от однородного окрашивания паренхимы в синие цвета до желто-оранжевого и красного окрашивания зоны интереса. При сравнении показателей модуля Юнга выявлены достоверные различия значений жесткости печени у практически здоровых детей и пациентов с муковисцидозом. Медиана значения

модуля Юнга E_{mean} – 6,50 кПа (5,62–7,52), среднее значение модуля Юнга – (7,11±0,44) кПа.

Более высокие значения модуля Юнга характерны для детей, у которых течение муковисцидоза признано тяжелым, различия достоверны ($p < 0,002$). Корреляционный анализ показал наличие значимых межсистемных взаимосвязей модуля Юнга с размерами печени и селезенки, скоростью кровотока в печеночной артерии. При построении ROC-кривой модуля Юнга получена площадь 0,898, что соответствует хорошей модели классификатора, 95 % доверительный интервал 0,822–0,974. В группе пациентов с муковисцидозом значение модуля Юнга 5,85 кПа позволит выявлять детей, нуждающихся в дополнительном регулярном обследовании и пристальном динамическом наблюдении (чувствительность 72 %, специфичность 98 %), а возможно, в коррекции терапии.

3.3. Эластография сдвиговой волной у детей с гепатитами.

В группе детей с гепатитами пациенты распределились следующим образом: криптогенный гепатит – 10, аутоиммунный гепатит – 4, гепатит неуточненного генеза – 3, цирроз печени – 3, гепатит цитомегаловирусной этиологии – 2, болезнь накопления – 2, недиагностированный фиброз печени – 2, первичный склерозирующий холангит – 2, вирусный гепатит С – 1, герпес-вирусный гепатит – 1. Распределение в группе пациентов представлено на рисунке 12.

Эластографические особенности измененной печени у всех пациентов с гепатитом включали наличие разнородной эластометрической картины: от однородного окрашивания в синие или голубые тона и отсутствия зон повышенной жесткости (т. е. качественные характеристики (цветовая гамма) практически не отличались от контрольной группы) до желто-оранжевого и красного окрашивания зоны интереса (рисунки 13, 14).



Примечание – ПСХ – первичный склерозирующий холангит; ВГС – вирусный гепатит С; ЦМВ – гепатит цитомегаловирусной этиологии.

Рисунок 12 – Распределение пациентов в группе с гепатитами

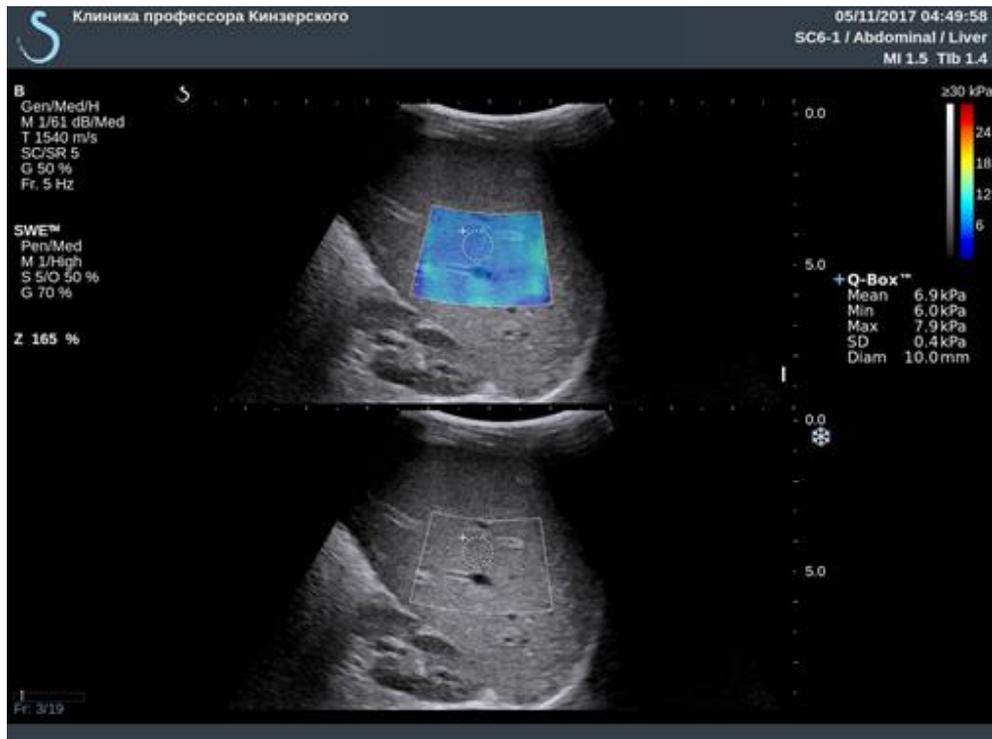


Рисунок 13 – Пример оценки жесткости печени у ребенка с неуточненной формой гепатита: В-режим (внизу) и режим двумерной эластографии сдвиговой волной (вверху). Результаты одного из 10 замеров. $E_{mean} = 6,9$ кПа. Сине-зеленое окрашивание зоны опроса, жесткость паренхимы выше нормы.



Рисунок 14 – Пример оценки жесткости печени у ребенка с хроническим гепатитом: В-режим (внизу) и режим двумерной эластографии сдвиговой волной (вверху). Результаты одного из 10 замеров. $E_{mean} = 16,8$ кПа. Неоднородное зелено-желтое с красными участками окрашивание зоны опроса, что соответствует измененной жесткости печени (цирроз).

Значения модуля Юнга у пациентов с гепатитами и группы сравнения представлены в таблице 14, на рисунке 15.

Таблица 14 – Жесткость (E_{mean} , кПа) паренхимы печени у детей исследуемых групп: практически здоровых детей и детей с гепатитами

Группы	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й процентиля	Минимальное – максимальное значения
Группа сравнения (n = 200)	$5,01 \pm 0,03$	0,49	5,00	4,70–5,38	3,00 – 6,30
Группа детей с гепатитами (n = 30)	$7,89 \pm 0,43$	2,34	7,05	6,40–9,18	4,80 – 14,40
Примечание – При сравнении двух групп $p < 0,001$.					

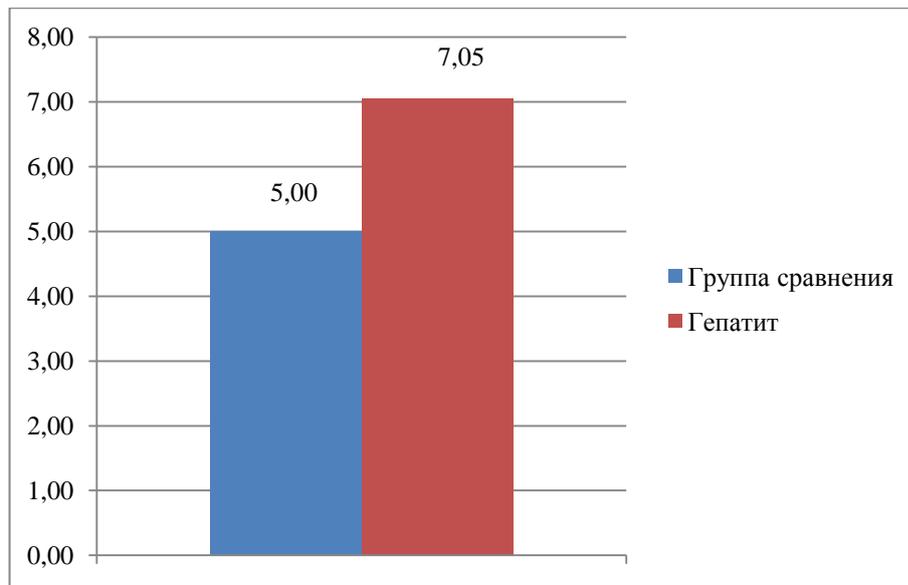


Рисунок 15 – Медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) в группе сравнения и группе с гепатитами

По данным таблицы 14, при сравнении группы пациентов с гепатитами и группы здоровых детей получены достоверные различия значений модуля Юнга (E_{mean}) ($p < 0,001$), что иллюстрирует приведенная диаграмма (рисунок 15). Медиана модуля Юнга в группе практически здоровых детей составила 5,00 кПа, в группе детей с гепатитами – 7,05 кПа.

Ввиду малого количества пациентов в возрастных подгруппах гендерно-возрастные особенности жесткости печени у детей в данной группе с гепатитами не подлежат статистической обработке.

Характеристики ультразвуковой картины, показателей кровотока печени и селезенки пациентов с гепатитами представлены в таблице 15. Как видно из таблицы 15, среднее значение размеров печени у данной группы пациентов составило $(123,93 \pm 3,47)$ мм, медиана – 123,00 мм; среднее значение размеров селезенки – $(106,66 \pm 6,28)$ мм, медиана – 104,00 мм. Эти показатели превышают аналогичные у пациентов с муковисцидозом (размеры печени: среднее значение $(115,03 \pm 2,89)$ мм, медиана – 113,50 мм; размеры селезенки: среднее значение $(86,97 \pm 3,99)$ мм, медиана – 83,50 мм), что, вероятно, можно объяснить более активным и агрессивным течением процесса.

Таблица 15 – Ультразвуковая характеристика картины печени и кровотока у детей с гепатитом

Показатель	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Размеры печени, мм	$123,93 \pm 3,47$	19,03	123,00	107,25–139,25	92,00 – 172,00
Размеры селезенки, мм	$106,66 \pm 6,28$	33,82	104,00	89,00–121,50	48,00 – 230,00
Диаметр воротной вены, мм	$7,69 \pm 0,61$	3,36	6,25	5,65–9,00	4,50 – 21,00
Диаметр селезеночной вены, мм	$5,98 \pm 0,56$	3,20	5,00	4,00–6,75	3,00 – 20,00
Скорость кровотока в воротной вене, см/с	$18,45 \pm 0,85$	4,58	18,00	15,00–21,00	7,00 – 27,00
Скорость кровотока в селезеночной вене, см/с	$19,72 \pm 1,15$	6,21	18,00	15,50–21,50	11,00 – 44,00
Скорость кровотока в печеночной артерии, см/с	$48,72 \pm 3,98$	21,40	41,00	36,50–54,00	26,00 – 112,00
Скорость кровотока в селезеночной артерии, см/с	$83,46 \pm 5,66$	28,84	79,50	60,00–105,50	44,00 – 168,00
Индекс резистентности печеночной артерии	$0,71 \pm 0,02$	0,08	0,72	0,66–0,78	0,48 – 0,85
Индекс резистентности селезеночной артерии	$0,64 \pm 0,02$	0,09	0,62	0,59–0,68	0,48 – 0,88
Индекс пульсации селезеночной артерии	$1,08 \pm 0,06$	0,28	0,98	0,90–1,28	0,73 – 1,88

Среднее значение и медиана ряда указанных параметров кровотока не выходят за рамки нормальных: среднее значение диаметра воротной вены у пациентов с гепатитом ($7,69 \pm 0,61$) мм, медиана – 6,25 мм, при этом в норме у детей разных возрастных групп – 3,5–4,0 – 11–13 мм [14]. Среднее значение диаметра селезеночной вены в группе детей с гепатитом составило ($5,98 \pm 0,56$) мм, медиана – 5,00 мм. По данным М. И. Пыкова (2018), средняя скорость в системе воротной вены 20–30 см/с при нижней границе нормы 10 см/с, средняя систолическая скорость в сегментарной ветви печеночной артерии 45–50 см/с при индексе резистентности 0,6–0,7 [14]. В исследуемой группе детей получено среднее значение скорости кровотока в воротной вене ($18,45 \pm 0,85$) см/с, медиана – 18,00 см/с; среднее значение систолической скорости в печеночной артерии

(48,72±3,98) см/с, медиана 41,00 см/с, что не выходит за рамки нормативных. Наряду с этим проведенный анализ показал, что индекс резистентности печеночной артерии (среднее значение (0,71±0,02), медиана 0,72) и индекс пульсации селезеночной артерии (среднее значение (1,08±0,06), медиана – 0,98) выше рекомендуемых для детей норм.

В таблице 16 представлены значения биохимических показателей детей с гепатитами.

Таблица 16 – Биохимические показатели у детей с гепатитами

Показатель	M ± m	σ	Медиана	25–75-й проценти	Минимальное – максимальное значения
АЛТ, Ед/л (норма 0–42)	152,45 ± 34,19	187,25	98,00	19,75–209,75	12,00 – 922,00
АСТ, Ед/л (норма 0–39)	158,67 ± 31,87	174,53	77,00	33,00–324,50	15,00 – 582,00
ЩФ, Ед/л (норма 42–360)	421,62 ± 49,37	265,86	421,00	227,50–510,50	2,00 – 1171,00
Общий билирубин, мкмоль/л (норма 2–21)	28,47 ± 11,20	60,33	9,00	6,00–19,35	3,00 – 303,00
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма 0–3,4)	16,60 ± 9,51	47,57	4,00	2,50–6,95	0,00 – 234,00

Согласно приведенным в таблице 16 данным, у пациентов с гепатитом средние значения АЛТ – (152,45±34,19) Ед/л, АСТ – (158,67±31,87) Ед/л, ЩФ – (421,62±49,37) Ед/л, общего билирубина – (28,47±11,20) мкмоль/л и прямого билирубина – (16,60±9,51) мкмоль/л превышают допустимую норму.

Проведен корреляционный анализ показателей модуля Юнга, ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с гепатитами.

Характер межсистемных взаимосвязей был изучен на основании корреляционного анализа. Выявлены корреляционные пары, учитывая сильную и среднюю связь между показателями, у пациентов с гепатитами, результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа модуля Юнга, ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с гепатитом

Прямая и обратная связь		
Корреляционные пары	r	p
Модуль Юнга – гепатомегалия	0,202	0,289
Модуль Юнга – спленомегалия	0,268	0,160
Модуль Юнга – скорость кровотока в воротной вене	-0,426 *	0,021
Модуль Юнга – скорость кровотока в селезеночной вене	-0,256	0,180
Модуль Юнга – скорость кровотока в печеночной артерии	0,137	0,479
Модуль Юнга – скорость кровотока в селезеночной артерии	0,057	0,783
Модуль Юнга – индекс резистентности селезеночной артерии	0,180	0,369
Модуль Юнга – индекс резистентности печеночной артерии	0,417 *	0,025
Модуль Юнга – индекс пульсации селезеночной артерии	0,346	0,090
Модуль Юнга – диаметр воротной вены	0,552 **	0,002
Модуль Юнга – диаметр селезеночной вены	0,683 **	0,000
Модуль Юнга – АЛТ	0,166	0,381
Модуль Юнга – АСТ	0,156	0,409
Примечание – * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).		

Как следует из таблицы 17, установлена значимая прямая связь модуля Юнга с диаметром воротной и селезеночной вены, индексом резистентности печеночной артерии. Обратная взаимосвязь – показателя модуля Юнга и скорости кровотока в воротной вене. Полученные взаимосвязи отражены на рисунке 16.

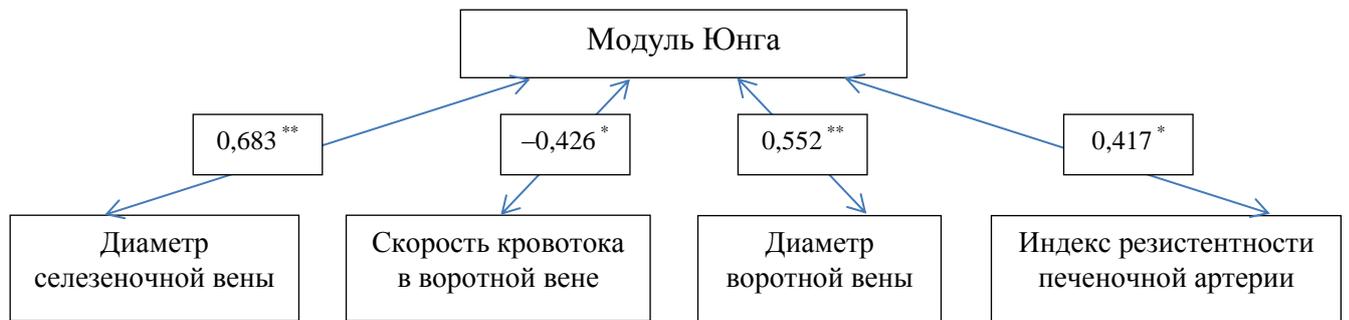


Рисунок 16 – Результаты корреляционного анализа модуля Юнга и ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с гепатитом

Таблица 18 и рисунок 17 отражают выявленную прямую связь между размерами печени и селезенки и диаметром воротной и селезеночной вены. По полученным данным анализа, скорость кровотока в воротной вене связана со скоростью кровотока в селезеночной вене, скорость кровотока в селезеночной вене – с индексом резистентности печеночной артерии, индекс пульсации селезеночной артерии – с индексом резистентности селезеночной артерии.

Таблица 18 – Результаты корреляционного анализа ультразвуковых, доплерографических показателей у детей с гепатитом

Прямая и обратная связь		
Корреляционные пары	r	p
Размеры печени – диаметр воротной вены	0,641 **	0,000
Размеры печени – диаметр селезеночной вены	0,490 **	0,007
Размеры селезенки – диаметр воротной вены	0,549 **	0,002
Размеры селезенки – диаметр селезеночной вены	0,628 **	0,000
Скорость кровотока в воротной вене – скорость кровотока в селезеночной вене	0,608 **	0,000
Скорость кровотока в селезеночной вене – индекс резистентности печеночной артерии	-0,401 **	0,034
Индекс пульсации селезеночной артерии – индекс резистентности селезеночной артерии	0,873 **	0,000
Примечание * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).		

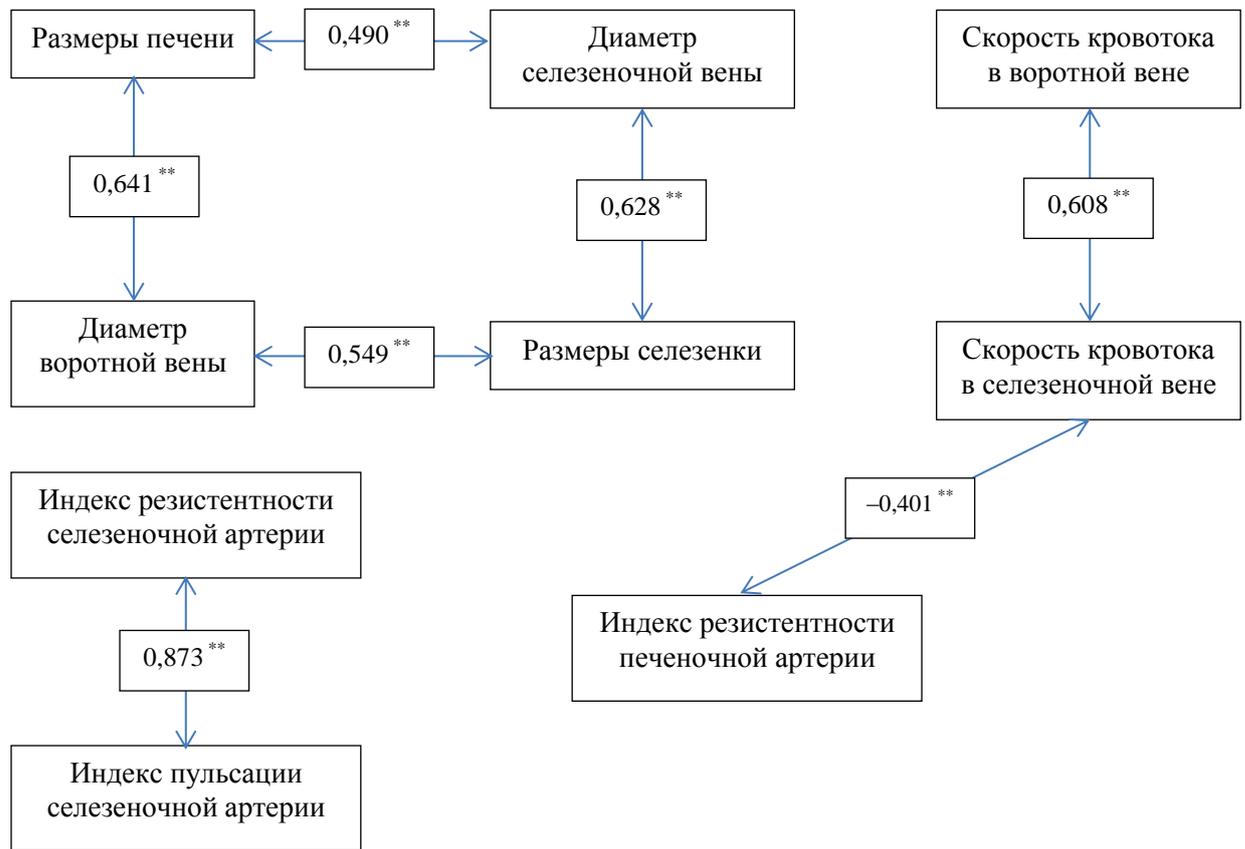


Рисунок 17 – Результаты корреляционного анализа ультразвуковых, доплерографических показателей у детей с гепатитом

Определены чувствительность и специфичность проведенных диагностических тестов, пороговое значение жесткости у пациентов с гепатитами.

На рисунке 18, в таблице 19 представлены данные ROC-анализа с построением ROC-кривой. При построении ROC-кривой по данным исследования площадь 0,934 (хорошая модель классификатора), 95 % доверительный интервал соответствует 0,874–0,994.

Таблица 19 – Площадь под ROC-кривой, тестовая переменная – жесткость, модуль Юнга

Площадь	Стд. ошибка	Асимптоматическая значимость	Асимптоматический 95 % доверительный интервал	
			Верхняя граница	Нижняя граница
0,934	0,031	0,000	0,874	0,994

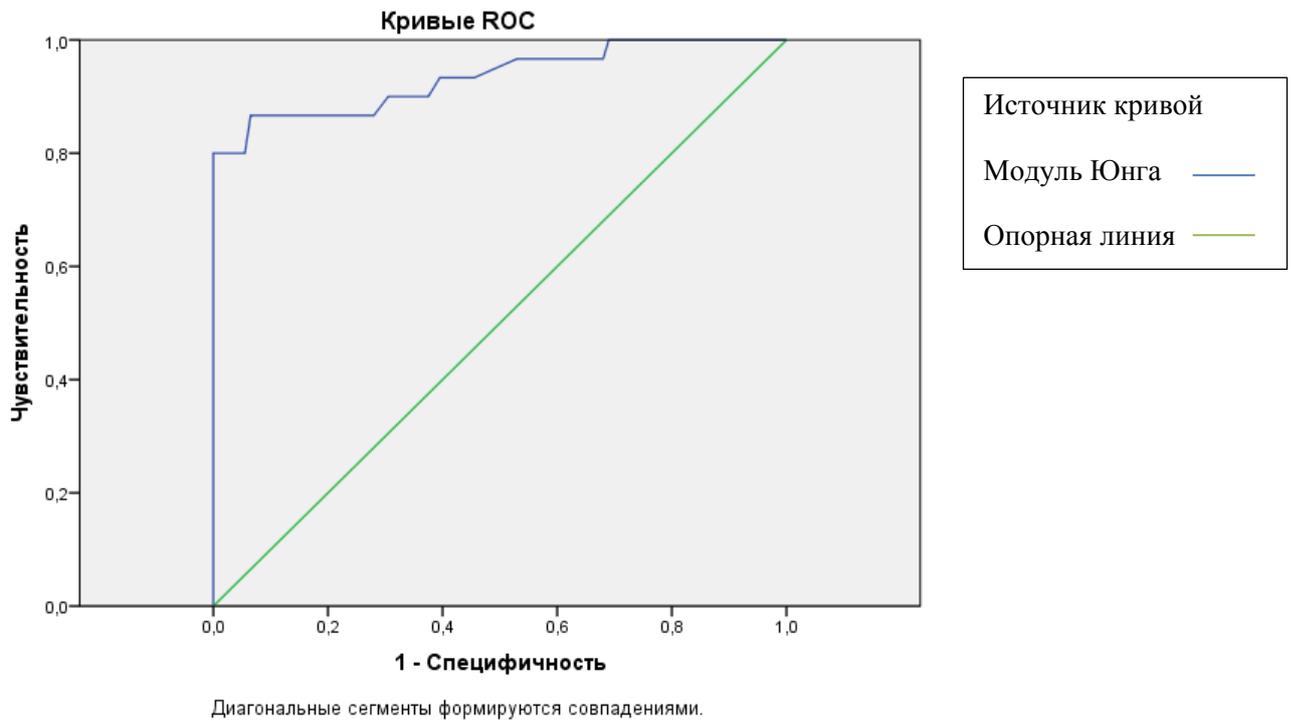


Рисунок 18 – ROC-кривая чувствительности и специфичности значения модуля Юнга у пациентов с гепатитом

В таблице 20 приведены данные о чувствительности и специфичности пороговых значений модуля Юнга у пациента с гепатитом, при оптимальной комбинации чувствительности и специфичности предсказательная ценность порогового значения 5,90 кПа представляется оптимальной.

Таблица 20 – Показатели чувствительности и специфичности значений модуля Юнга у пациентов с гепатитами

Пороговое значение модуля Юнга, кПа	Чувствительность, %	Специфичность, %
5,71	80	95
5,90	80	96
6,35	80	100

Из итературных источников известно, что группой O. Belei et al. (2016) [56] проведено исследование возможности измерения жесткости печени у детей с ХЗП с помощью точечной сдвигово-волновой эластографии (ARFI) и двумерной волновой эластографии (SWE) в сравнении с транзистентной эластографией (TE) в

качестве эталонного метода. Биопсия печени детям не проводилась. Группа детей с заболеваниями печени из 54 человек включала: детей с хроническим гепатитом В, с неуточненным хроническим гепатитом, с аутоиммунным гепатитом, неалкогольным стеатогепатитом, с болезнью Вильсона и с гемохроматозом.. Произведено 10 замеров жесткости. SWE проводили с помощью аппарата Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция), с использованием конвексного датчика, определяя среднее значение 5 измерений. Среднее значение модуля Юнга в исследуемой группе детей методом двумерной сдвигово-волновой эластографии SWE составило $(7,76 \pm 2,46)$ кПа (95 % ДИ 7,07–8,46), что достаточно близко к результатам нашего исследования.

Используя метод двумерной эластографии сдвиговой волной (Aixplorer, Supersonic Imagine, Франция) у пациентов с хроническими заболеваниями печени (76 детей), группой O. Tutar et al. (2014) также установлено, что средние значения жесткости у детей с фиброзными изменениями степеней F1, F2, F3 и F4 по Brunt достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$ для всех сравнений) [161].

Таким образом, эластографические особенности печени у пациентов с гепатитом характеризуются наличием разной эластометрической картины: от однородного окрашивания паренхимы в синие цвета до желто-оранжевого и красного окрашивания зоны интереса. Выявлены достоверные различия значений модуля Юнга у практически здоровых детей и пациентов с гепатитом. Медиана значения модуля Юнга E_{mean} 7,05 кПа (6,40–9,18), среднее значение модуля Юнга $(7,89 \pm 0,43)$ кПа.

Корреляционный анализ показал наличие значимых межсистемных взаимосвязей модуля Юнга с диаметром воротной и селезеночной вены, скоростью кровотока в воротной вене, индексом резистентности печеночной артерии. При построении ROC-кривой модуля Юнга получена площадь 0,934, что соответствует хорошей модели классификатора, 95 % доверительный интервал 0,874–0,994. В группе пациентов с гепатитом значение модуля Юнга 5,90 кПа позволит выявлять детей, нуждающихся в дополнительном обследовании и более регулярном наблюдении (чувствительность 80 % и специфичность 96 %).

3.4. Результаты оценки эластографии сдвиговой волной в группе детей с хроническими заболеваниями печени

Объединив две контрольные подгруппы, включающие 32 пациента с муковисцидозом и 30 пациентов с гепатитом, в группу пациентов с хроническими заболеваниями печени, мы получили следующие значения модуля Юнга (таблица 21, рисунок 19):

Таблица 21 – Жесткость (E_{mean} , кПа) паренхимы печени у детей в исследуемых группах практически здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями печени

Группы	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й процентиля	Минимальное – максимальное значения
Группа сравнения (n = 200)	5,01 ± 0,03	0,49	5,00	4,70–5,38	3,00 – 6,30
Хронические заболевания печени (n = 62)	7,49 ± 0,31	2,43	6,85	5,85–8,20	4,30 – 16,90

Примечание – При сравнении двух групп $p < 0,001$.

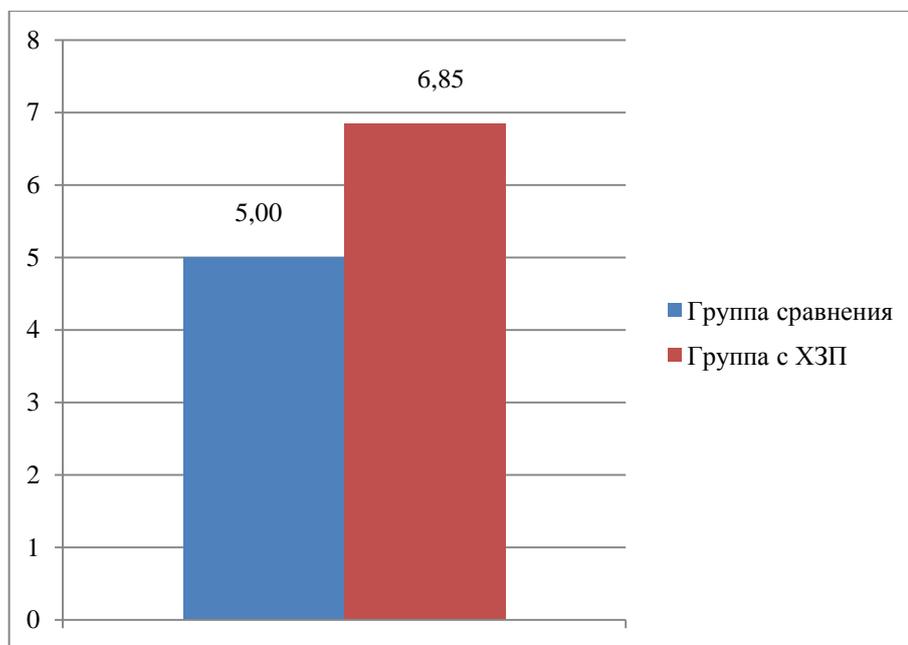


Рисунок 19 – Медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) в группе сравнения и группе с хроническими заболеваниями печени

Как видно из представленной таблицы 21, среднее значение модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени – $(7,49 \pm 0,31)$ кПа и медиана – 6,85 кПа достоверно выше, чем у детей группы сравнения: среднее значение – $(5,01 \pm 0,03)$ кПа, медиана – 5,00 кПа ($p < 0,001$).

Характеристики ультразвуковой картины, показателей кровотока печени и селезенки пациентов с хроническими заболеваниями печени представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Характеристика ультразвуковой картины и показателей кровотока у детей с хроническими заболеваниями печени

Показатель	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й процентили	Минимальное – максимальное значения
Размеры печени, мм	$119,34 \pm 2,30$	18,12	117,00	103,50–130,75	90,00 – 172,00
Размеры селезенки, мм	$96,33 \pm 3,83$	29,94	95,00	75,50–108,50	48,00 – 230,00
Диаметр воротной вены, мм	$7,05 \pm 0,33$	2,62	6,00	5,50–8,00	4,40 – 21,00
Диаметр селезеночной вены, мм	$5,49 \pm 0,32$	2,48	5,00	4,00–6,00	3,00 – 20,00
Скорость кровотока в воротной вене, см/с	$18,20 \pm 0,54$	4,25	18,00	15,00–21,00	7,00 – 27,00
Скорость кровотока в селезеночной вене, см/с	$19,56 \pm 0,65$	5,07	19,00	17,00–22,00	7,00 – 44,00
Скорость кровотока в печеночной артерии, см/с	$43,54 \pm 2,09$	16,37	40,00	36,00–45,50	21,00 – 112,00
Скорость кровотока в селезеночной артерии, см/с	$76,48 \pm 3,06$	23,28	75,00	59,00–87,50	44,00 – 168,00
Индекс резистентности печеночной артерии	$0,72 \pm 0,01$	0,07	0,72	0,68–0,78	0,48 – 0,85
Индекс резистентности селезеночной артерии	$0,67 \pm 0,01$	0,08	0,67	0,60–0,72	0,48 – 0,88
Индекс пульсации селезеночной артерии	$1,10 \pm 0,03$	0,23	1,10	0,92–1,22	0,73 – 1,88

Анализируя данные таблицы 22 можно отметить, что среднее значение размеров печени составило $(119,34 \pm 2,30)$ мм, медиана – 117,00 мм, среднее значение размеров селезенки – $(96,33 \pm 3,83)$ мм, медиана – 95,00 мм. Среднее значение диаметра воротной вены – $(7,05 \pm 0,33)$ мм, медиана – 6,00 мм, среднее значение диаметра селезеночной вены – $(5,49 \pm 0,32)$ мм, медиана – 5,00 мм. Скорость кровотока в воротной вене: среднее значение – $(18,20 \pm 0,54)$ см/с, медиана – 18,00 см/с; скорость кровотока в селезеночной вене: среднее значение – $(19,56 \pm 0,65)$ см/с, медиана – 19,00 см/с. Таким образом, диаметр воротной и селезеночной вены, скоростные показатели кровотока в воротной и селезеночной вене у пациентов с ХЗП не превышают допустимую норму [14]. Среди остальных показателей кровотока обращает на себя внимание увеличение индекса резистентности ветви печеночной артерии: среднее значение – $(0,72 \pm 0,01)$, медиана – 0,72, а также индекса пульсации селезеночной артерии: среднее значение – $(1,10 \pm 0,03)$, медиана – 1,10.

Значимые биохимические показатели пациентов в группе с хроническими заболеваниями печени представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Биохимические показатели у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Показатель	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й процентили	Минимальное – максимальное значения
АЛТ, Ед/л (норма 0–42)	$88,25 \pm 18,37$	144,61	29,50	16,00–104,00	3,00 – 922,00
АСТ, Ед/л (норма 0–39)	$96,92 \pm 17,18$	135,29	39,50	30,75–82,50	11,00 – 582,00
ЩФ, Ед/л (норма 42–360)	$452,07 \pm 37,19$	280,80	421,00	280,50–517,00	2,00 – 1697,00
Общий билирубин, мкмоль/л (норма 2–21)	$18,11 \pm 5,45$	42,59	8,10	5,50–12,75	2,60 – 303,40
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма 0–3,4)	$10,21 \pm 5,23$	35,46	3,05	1,73–5,30	0,30 – 234,00

По данным таблицы 23, среднее значение уровня АЛТ – $(88,25 \pm 18,37)$ Ед/л, АСТ – $(96,92 \pm 17,18)$ Ед/л, ЩФ – $(452,07 \pm 37,19)$ Ед/л, прямого билирубина –

(10,21 ± 5,23) мкмоль/л у детей с хроническими заболеваниями печени выше нормы.

Проведен корреляционный анализ показателей модуля Юнга, ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени.

Характер межсистемных взаимосвязей был изучен на основании корреляционного анализа. Выявлены корреляционные пары, учитывая сильную и среднюю связь между показателями, у пациентов с хроническими заболеваниями печени, результаты представлены ниже (таблица 24).

Таблица 24 – Результаты корреляционного анализа модуля Юнга, ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени

Прямая и обратная связь		
Корреляционные пары	r	p
Модуль Юнга – размеры печени	0,412 **	0,001
Модуль Юнга – размеры селезенки	0,457 **	0,000
Модуль Юнга – диаметр воротной вены	0,550 **	0,000
Модуль Юнга – диаметр селезеночной вены	0,580 **	0,000
Модуль Юнга – скорость кровотока в воротной вене	-0,341 **	0,007
Модуль Юнга – скорость кровотока в селезеночной вене	-0,187	0,149
Модуль Юнга – скорость кровотока в печеночной артерии	0,217	0,093
Модуль Юнга – индекс резистентности селезеночной артерии	0,056	0,673
Модуль Юнга – индекс резистентности печеночной артерии	0,293 *	0,022
Модуль Юнга – индекс пульсации селезеночной артерии	0,266 *	0,045
Модуль Юнга – АЛТ	0,205	0,110
Модуль Юнга – АСТ	0,089	0,491
Модуль Юнга – ЩФ	-0,004	0,976
Прямой билирубин	0,544 **	0,000
Примечание – * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).		

Как видно из таблицы 24, изменения показателя жесткости печени связаны с размерами печени и селезенки, диаметром воротной и селезеночной вены, уровнем прямого билирубина. Взаимосвязь модуля Юнга с ультразвуковыми и доплерографическими характеристиками отражена на рисунке 20.

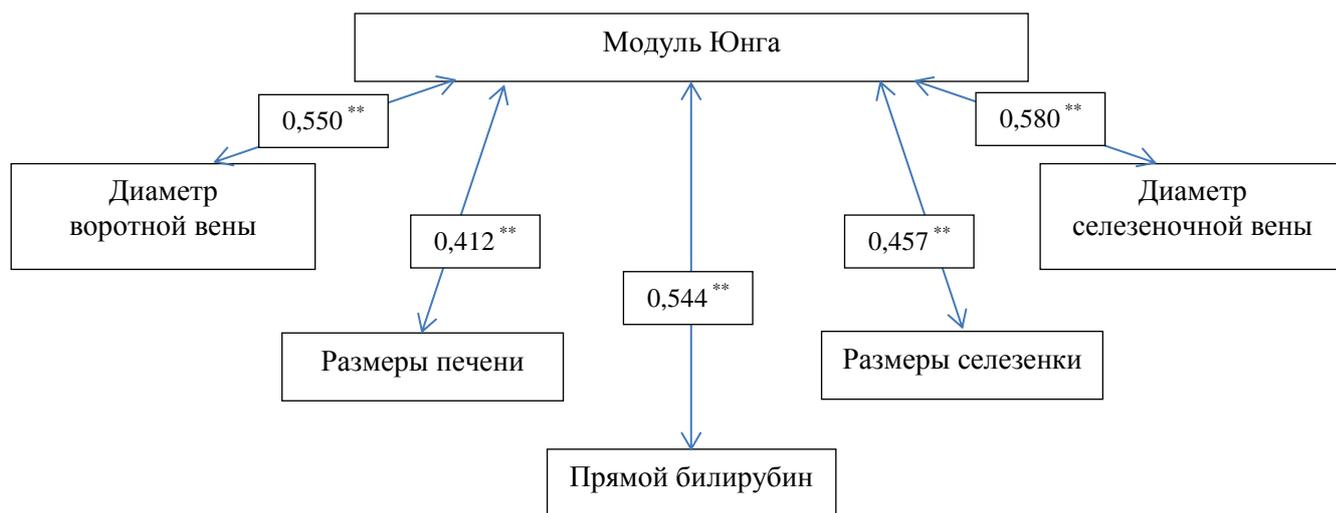


Рисунок 20 – Результаты корреляционного анализа модуля Юнга и ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени

Согласно данным, приведенным ниже в таблице 25 и на рисунке 21, отмечается прямая корреляционная связь между размерами печени и селезенки, диаметром воротной и селезеночной вены; индекс пульсации селезеночной артерии связан с индексом резистентности печеночной и селезеночной артерии.

Таблица 25 – Результаты корреляционного анализа ультразвуковых, доплерографических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени

Прямая и обратная связь		
Корреляционные пары	r	p
1	2	3
Размеры печени – размеры селезенки	0,573 **	0,000
Размеры печени – диаметр воротной вены	0,722 **	0,000
Размеры печени – диаметр селезеночной вены	0,576 **	0,000
Размеры селезенки – диаметр воротной вены	0,630 **	0,000
Размеры селезенки – диаметр селезеночной вены	0,622 **	0,000
Размеры селезенки – скорость кровотока в печеночной артерии	0,509 **	0,000
Размеры селезенки – скорость кровотока в селезеночной артерии	0,530 **	0,000
Диаметр воротной вены – диаметр селезеночной вены	0,657 **	0,000
Скорость кровотока в воротной вене – скорость кровотока в селезеночной артерии	0,535 **	0,000
Индекс пульсации селезеночной артерии – индекс резистентности печеночной артерии	0,438 **	0,001
Индекс пульсации селезеночной артерии – индекс резистентности селезеночной артерии	0,716 **	0,000

Примечание – * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

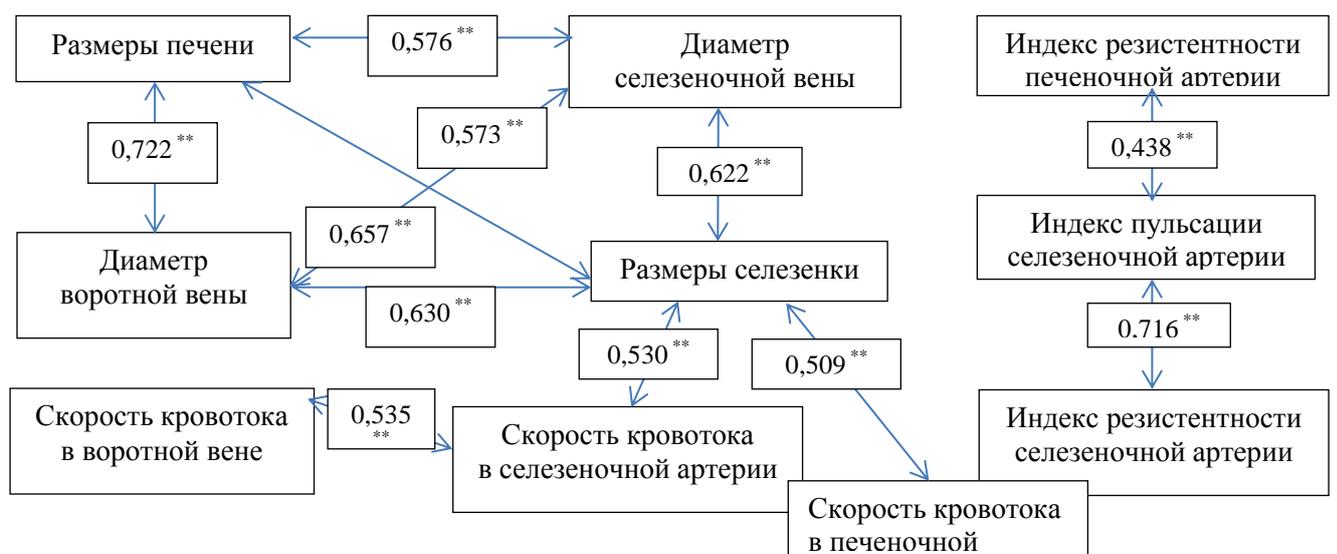


Рисунок 21 – Результаты корреляционного анализа ультразвуковых, доплерографических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени.

Определены чувствительность и специфичность проведенных диагностических тестов, пороговое значение жесткости у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

На рисунке 22, в таблице 26 представлены данные ROC-анализа с построением ROC-кривой. При построении ROC-кривой по данным исследования площадь 0,916 (хорошая модель классификатора), 95 % доверительный интервал соответствует 0,867–0,965.

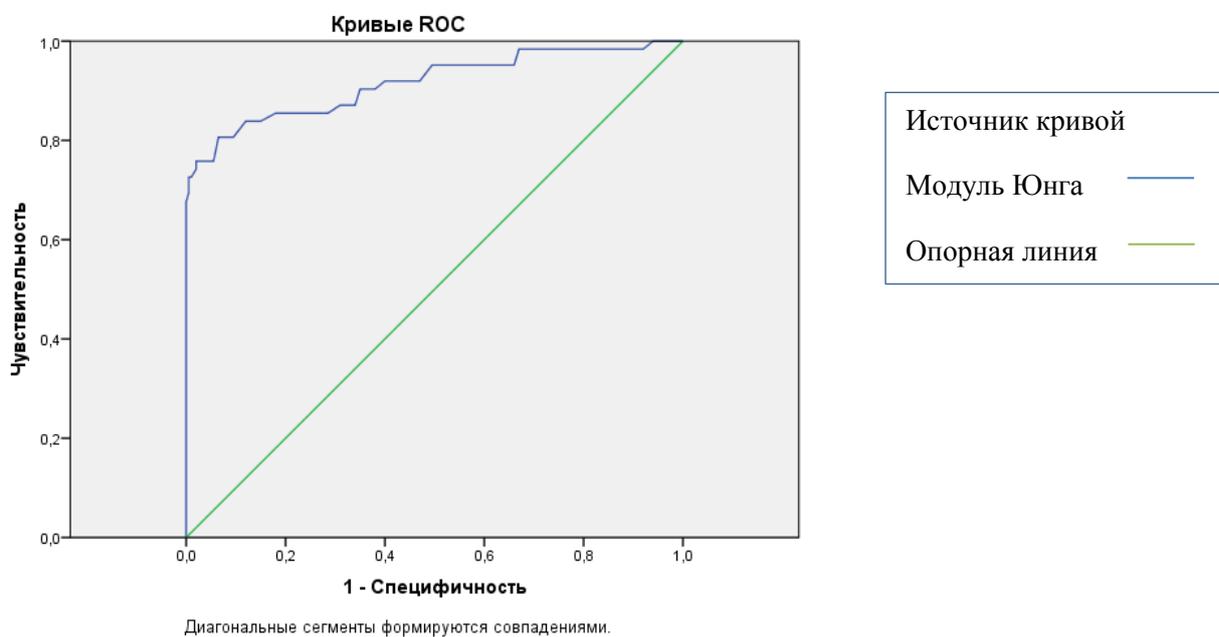


Рисунок 22 – ROC-кривая чувствительности и специфичности значения модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Таблица 26 – Площадь под ROC-кривой, тестовая переменная – жесткость, модуль Юнга

Площадь	Стд. ошибка	Асимптоматическая значимость	Асимптоматический 95 % доверительный интервал	
			Верхняя граница	Нижняя граница
0,916	0,025	0,000	0,867	0,965

В таблице 27 приведены данные о чувствительности и специфичности пороговых значений модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени, при оптимальной комбинации чувствительности и специфичности

предсказательная ценность порогового значения 5,95 кПа представляется оптимальной.

Таблица 27 – Показатели чувствительности и специфичности значений модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Пороговое значение модуля Юнга, кПа	Чувствительность, %	Специфичность, %
5,85	76	98
5,95	74	98
6,09	73	99

Анализ данных показал достоверные различия значений модуля Юнга (E_{mean}) у детей группы сравнения и пациентов с хроническими заболеваниями печени ($p < 0,001$). В группе детей с ХЗП среднее значение модуля Юнга составило ($7,49 \pm 0,31$) кПа. Медиана модуля Юнга в группе практически здоровых детей составила 5,00 кПа, в группе детей с хроническими заболеваниями печени – 6,85 кПа (5,85–8,20). Полученные данные представлены в таблице 21, на рисунке 19, различия достоверны при $p < 0,001$.

Корреляционный анализ показал наличие значимых межсистемных взаимосвязей модуля Юнга с размерами печени и селезенки, диаметром воротной и селезеночной вены, уровнем прямого билирубина.

При построении ROC-кривой модуля Юнга получена площадь 0,916, что соответствует хорошей модели классификатора, 95 % доверительный интервал 0,867–0,965. В группе пациентов с хроническими заболеваниями печени значение модуля Юнга 5,95 кПа позволит выявлять детей, нуждающихся в дополнительном обследовании (чувствительность 74 % и специфичность 98 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкий спектр клинико-инструментальных методов обследования при заболеваниях печени, проблема распознавания и мониторинга фиброза, особенно на ранних стадиях, остается весьма актуальной. В детской практике неинвазивность, быстрота, доступность и безопасность процедуры являются наиболее важными условиями такого метода. Исследования, посвященные этой проблеме, нацелены на изучение новых диагностических методик для оптимизации тактики ведения пациентов. Признаки наличия или отсутствия изменений жесткости паренхимы печени, выявленные при инструментальном исследовании, являются показаниями к дополнительному обследованию ребенка, а, следовательно, диагностике проблемы на ранней, управляемой стадии. В настоящее время большой интерес вызывает новая ультразвуковая технология – ЭСВ, позволяющая дополнить традиционное УЗИ и оценить состояние паренхимы печени. Количественно эти свойства выражаются модулем упругости (модулем Юнга). Информативность эластографии основывается на различии значений модуля Юнга патологически измененных и нормальных тканей. Этот фактор нашел научное обоснование для практического применения во многих областях ультразвуковой диагностики: при исследовании печени, предстательной железы, молочных желез, матки, щитовидной железы. Однако возможности сдвигово-волновой эластографии недостаточно изучены в педиатрии. Работы по изучению нормальных эластометрических показателей печени у детей представлены преимущественно исследованиями с использованием транзистентной и точечной эластографии сдвиговой волной. Исследования по изучению показателей жесткости печени в норме и при хронических ее заболеваниях с использованием метода двумерной эластометрии сдвиговой волной в педиатрической практике вовсе единичны.

Анатомо-физиологические особенности детского возраста требуют разработки собственных диагностических норм и методик. К вопросам, требующим внимания находятся: критерии нормы жесткости печени у

практически здоровых детей с учетом возраста и пола, стандартные методические приемы проведения эластометрии, диагностическая информативность в оценке риска гепатологических проблем. В связи с чем, необходимо дальнейшее изучения возможностей ЭСВ в диагностике диффузных заболеваний печени у детей, что определило цель и задачи настоящего исследования: разработать эластометрические параметры для разных возрастных и гендерных групп в детской популяции, выявить диагностические возможности эластометрии у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени. Задачами исследования явились: уточнить особенности эластографической картины жесткости неизменной печени в различных гендерно-возрастных группах; оценить возможности эластографии сдвиговой волной при диффузных заболеваниях печени у пациентов с хроническими заболеваниями (муковисцидоз, гепатит) и определить оптимальные пороговые значения параметров жесткости для решения задач дифференциальной диагностики; провести сравнительный анализ диагностической информативности эластографии сдвиговой волной и ультразвуковых методик в серошкальном и доплерографическом режимах и определить их роль в мультипараметрическом ультразвуковом исследовании печени.

В ходе работы проанализированы результаты клинико-инструментального обследования 262 детей, 200 из которых составили группу сравнения - практически здоровые дети, 62 – основную, пациенты с диффузными заболеваниями печени. Пациенты основной группы были разделены на гендерные и возрастные подгруппы в соответствии с возрастной периодизацией по А. В. Мазурину, И. М. Воронцову. Пациенты основной группы – на подгруппы в зависимости от причин диффузных изменений печени. Группа практически здоровых детей включала 200 человек, из них в возрасте 3-6 лет 103 ребенка, в возрасте 7-11 лет 52 ребенка, в возрасте 12-18 лет 45 детей; 97 мальчиков и 103 девочки. В группе детей с муковисцидозом (n=32): 17 пациентов со средне - тяжелым течением заболевания, 15 пациентов с тяжелым течением. Группа детей с гепатитами (n=30): хронический аутоиммунный гепатит (n=4), криптогенный

гепатит (n=10), гепатит неуточненного генеза (n=3), цирроз печени (n=3), гепатит цитомегаловирусной этиологии (n=2), болезнь накопления (n=2), первичный склерозирующий холангит (n=2), вирусный гепатит С (n=1), герпес-вирусный гепатит (n=1), недиагностированный фиброз печени (n = 2). Всем пациентам проведено комплексное УЗИ брюшной полости, включающее исследование в серошкальном и доплерографическом режимах и в режиме эластографии сдвиговой волной. Работа проводилась на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) с использованием широкополосного конвексного датчика, работающего в диапазоне частот 1–6 МГц. Исследование выполнялось в стандартном положении пациента лежа на спине с запрокинутой правой рукой, натошак.

При исследовании в В-режиме оценивались размеры печени, селезенки согласно разработанным для детей нормам, эхогенность и однородность паренхимы, наличие диффузных или очаговых изменений паренхимы. В цветокодированных доплерографических режимах проводилась оценка воротной и селезеночной вены, печеночной и селезеночной артерии. В норме и при диффузной патологии количественная оценка кровотока проводилась с определением значения пиковой систолической скорости кровотока, индекса резистентности и пульсационного индекса.

1. Методологические особенности эластографии сдвиговой волной.

Эластометрия выполнялась сразу после стандартного осмотра органов брюшной полости и забрюшинного пространства, натошак, на фоне спокойного дыхания, у детей старшего возраста – во время задержки дыхания не более 10 секунд или во время неглубокого вдоха. Положение пациента на спине, с запрокинутой за голову рукой. Доступы: субкостальный, интеркостальный, эпигастральный. Измерения проводились в зонах, свободных от сосудистых структур, с установлением зоны опроса (Q-Vox) на глубине 3–5 см от капсулы, в разных сегментах правой и левой долей печени, с учетом имеющихся литературных данных, свидетельствующих об отсутствии достоверных различий между жесткостью правой и левой доли. Датчик устанавливали перпендикулярно

поверхности тела, располагая 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 парастернальной линии (проекция IV сегмента). Исследование завершали при получении 10 информативных измерений среднего значения модуля Юнга (кПа) – E_{mean} при стабилизации изображения для получения однородного окрашивания цветового окна и заполнении цветом более 90 %. Нами выбран тип цветовой карты, при котором наиболее жесткие ткани окрашивались красным цветом, мягкие – синим. Ткани средней жесткости окрашивались в промежуточные цвета: светло-голубой, зеленый и желтый. Уровень шкалы значений модуля Юнга составлял от 0 до ≤ 30 кПа. По результатам замеров рассчитывалось среднее арифметическое значение модуля Юнга, характеризующее жесткость печени.

2. Эластографические и эластометрические критерии нормы.

Эластографическая картина неизменной печени у всех пациентов контрольной группы характеризовалась равномерным окрашиванием цветового окна однородным синим цветом без участков локального повышения жесткости. Согласно литературным данным, эластометрические характеристики жесткости паренхимы правой и левой долей не имеют достоверных различий, что позволило нам объединить количественные данные обеих долей и использовать их для дальнейшего анализа. Таким образом, средние значения жесткости паренхимы печени каждого пациента рассчитывались из 10 измерений в двух долях. В результате медиана (в скобках здесь и далее 25–75-й перцентили) нормального значения E_{mean} составила 5,00 кПа (4,70–5,38); среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – (5,01±0,03) кПа; SD – 0,49; минимальное – максимальное значения 3,00 – 6,30 кПа (без учета возраста и пола). Значение модуля Юнга (E_{mean}, кПа) паренхимы неизменной печени

в исследуемой группе практически здоровых детей представлено в таблице 3. Отметим, что полученное нами среднее значение жесткости в контрольной группе ($5,01 \pm 0,03$) кПа ближе к полученным значениями исследователей Z. Huang et al. (2014) и H. J. Shin et al. (2016), которые составили ($5,10 \pm 1,02$) кПа и ($5,5 \pm 1,3$) кПа соответственно. Результаты нашего исследования отличаются от данных S. Franchi-Abella et al. (2016) и O. Tutar et al. (2014), где средний показатель жесткости, полученный конвексным датчиком, выше и составил ($6,94 \pm 1,42$) кПа и 7,41 кПа соответственно. Однако следует учитывать, что обе работы были выполнены на контрольных группах из 50 здоровых детей, что может снижать статистическую мощность проведенных исследований.

Возрастные особенности жесткости изучены в трех возрастных группах практически здоровых детей, выделенных в соответствии с возрастной периодизацией по А. В. Мазурину, И. М. Воронцову. В результате анализа выявлена тенденция к увеличению значений жесткости паренхимы. В возрастной группе 3–6 лет медиана (в скобках здесь и далее 25–75-й процентиля) нормального значения E_{mean} составила 4,90 кПа (4,56–5,22); среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – ($4,89 \pm 0,04$) кПа; SD – 0,45; минимальное – максимальное значения 3,48 – 6,18 кПа. В возрастной группе 7–11 лет медиана (в скобках здесь и далее 25–75-й процентиля) нормального значения E_{mean} составила 5,03 кПа (4,98–5,41); среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – ($5,09 \pm 0,07$) кПа; SD – 0,48; минимальное – максимальное значения 3,00 – 6,00 кПа. В возрастной группе 12–18 лет медиана (в скобках здесь и далее 25–75-й процентиля) нормального значения E_{mean} составила 5,24 кПа (4,77–5,54); среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – ($5,18 \pm 0,08$) кПа; SD – 0,51; минимальное – максимальное значения 4,05 – 6,20 кПа. Достоверные различия жесткости получены при сравнении показателей возрастных групп 3–6 лет и 7–11 лет ($p=0,001$), 3–6 лет и 12–18 лет ($p=0,001$). Между второй и третьей возрастными подгруппами статистически значимые различия не установлены ($p>0,001$). Значения модуля Юнга (E_{mean} , кПа) паренхимы неизменной печени в различных возрастных группах представлены

в таблице 4, медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) в разных возрастных группах у практически здоровых детей отражены на рисунке 3.

Аналогичные результаты увеличения жесткости с возрастом были установлены G. Engelmann et al (2012). и A. Sagir et al (2015) при изучении нормальных показателей жесткости методом транзистентной эластографии, причем значения жесткости в данных возрастных группах близки к результатам, полученным в ходе нашего исследования.

Гендерные особенности жесткости паренхимы проанализированы при сравнении величин модуля Юнга у 103 девочек и 97 мальчиков контрольной группы. У девочек медиана (в скобках здесь и далее 25–75-й процентиля) нормального значения E_{mean} составила 4,99 кПа (4,78–5,33); среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – $(5,03 \pm 0,05)$ кПа; SD – 0,36; минимальное – максимальное значения 4,26 – 5,70 кПа. У мальчиков медиана (в скобках здесь и далее 25–75-й процентиля) нормального значения E_{mean} составила 5,08 кПа (4,82–5,50); среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – $(5,07 \pm 0,07)$ кПа; SD – 0,48; минимальное – максимальное значения 4,06 – 6,00 кПа. Не было отмечено достоверных различий значений жесткости в зависимости от пола ($p < 0,03$). Значения модуля Юнга (E_{mean} , кПа) паренхимы неизменной печени у детей в различных гендерных группах отражены в таблице 5, медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) – на рисунке 4. Аналогичные данные приводятся в работе S. Franchi-Abella et al. (2016), где также не было установлено различий жесткости в зависимости от пола.

3. Эластография сдвиговой волной в группе детей с муковисцидозом.

Визуально, в обычном серошкальном В-режиме, ультразвуковые характеристики паренхимы зачастую не отличались от нормы при эластометрических показателях, превышающих нормативные, либо имели выраженные ультразвуковые признаки цирроза: гетерогенную эхогенность, неоднородную паренхиму с формированием узлов, изменения сосудистого рисунка с наличием портосистемных шунтов. Однако при неизменной ультразвуковой картине паренхимы эластометрические показатели у таких

пациентов выше, чем у практически здоровых детей, изменены. В целом характеристики жесткости печени у пациентов с муковисцидозом достоверно превышали их значения в контрольной группе ($p < 0,001$), составляя 6,50 (5,62–7,52) кПа для E_{mean} , среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – $(7,11 \pm 0,44)$ кПа; SD – 2,48; минимальное – максимальное значения 4,30 – 16,90 кПа. Результаты нашей работы сопоставимы с данными других исследовательских групп - P. Witters et al (2009), L. Monti et al. (2012), T. Canas et al. (2015).

Достоверно более высокие значения модуля Юнга измененной при муковисцидозе печени отражают патофизиологические механизмы течения процесса: затруднение оттока вязкого секрета ведет к развитию гепатоцеллюлярного и каналикулярного холестаза с задержкой гепатотоксичных желчных кислот, высвобождению цитокинов и свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран, прогрессирующему фиброзу. Жесткость (E_{mean} , кПа) паренхимы печени у детей исследуемых групп: практически здоровых детей и детей с муковисцидозом – представлена в таблице 6. Медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) в группе сравнения и группе с муковисцидозом – на рисунке 7.

Кроме того, анализ полученных данных показал, что более выраженные изменения модуля Юнга характерны для детей, у которых течение муковисцидоза признано тяжелым ($p < 0,002$). У детей со среднетяжелым течением заболевания показатель жесткости печени составил 5,90 (5,20–6,75) кПа для E_{mean} , среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – $(5,98 \pm 0,23)$ кПа; SD – 0,94; минимальное – максимальное значения 4,30 – 7,90 кПа. У детей с тяжелым течением заболевания показатель жесткости печени составил 7,30 (6,20–10,70) кПа для E_{mean} , среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – $(8,39 \pm 0,79)$ кПа; SD – 3,05; минимальное – максимальное значения 5,60 – 16,90 кПа. В таблице 7 представлены показатели жесткости (E_{mean} , кПа) паренхимы печени у детей с муковисцидозом с различной тяжестью течения

заболевания. На рисунке 8 – медианы средних значений модуля Юнга (Еmean, кПа) в группах со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

В результате исследования проведена оценка ультразвуковых, доплерографических показателей и биохимических характеристик у пациентов с муковисцидозом. Характеристики ультразвуковой картины, показателей кровотока печени и селезенки пациентов с муковисцидозом представлены в таблице 8, ряд значимых биохимических показателей – в таблице 9. Как видно из таблицы 8, медиана ряда указанных параметров кровотока не выходит за рамки нормальных значений. Так, среднее значение диаметра воротной вены у пациентов с муковисцидозом ($6,45 \pm 0,27$) мм, медиана – 6,0 мм, при этом в норме у детей разных возрастных групп 3,5–4,0 – 11–13 мм. Диаметр селезеночной вены в норме у детей равен диаметру воротной вены или меньше на 1 мм. Среднее значение диаметра селезеночной вены в группе детей с муковисцидозом составило ($4,93 \pm 0,27$) мм, медиана – 4,85 мм, что не отличается от показателей нормы. В исследуемой группе детей получено среднее значение скорости кровотока воротной вены ($17,97 \pm 0,70$) см/с, медиана 18,00 см/с; среднее значение систолической скорости сегментарной ветви печеночной артерии – ($38,84 \pm 1,34$) см/с, медиана 39,50 см/с, то есть показатели соответствуют нормальным. Это еще раз подчеркивает, что при измененных значениях жесткости печени показатели кровотока портоселезеночного бассейна остаются в пределах нормы, а следовательно, не являются ориентирами для исследователя, выявляющего признаки поражения печени. Надо отметить, что среди всех показателей кровотока показатели нормы превышает индекс резистентности сегментарной ветви печеночной артерии, его среднее значение составило ($0,73 \pm 0,10$), медиана 0,72. Индекс резистентности (RI), или индекс периферического сопротивления, выражается в отношении максимальной систолической скорости к конечной диастолической скорости, отражает состояние сосудистого сопротивления артерий и повышается вследствие нарушения трофики тканей. По данным В. В. Митькова (2003), для селезеночной артерии при циррозах с гепатопетальным направлением кровотока в воротной вене индекс

резистентности составляет ($0,64 \pm 0,08$), пульсационный индекс – ($1,03 \pm 0,24$). Это совпадает с результатами нашего исследования, где среднее значение индекса резистентности селезеночной артерии ($0,69 \pm 0,10$), пульсационный индекс – ($1,12 \pm 0,30$).

Не всегда гепатомегалия может сочетаться с биохимическими изменениями. Более того, у 50% больных муковисцидозом детей грудного возраста часто встречается повышение печеночных биохимических маркеров с полной их нормализацией к 2–3 годам жизни. Наиболее специфичным показателем поражения печени при муковисцидозе является повышение гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Эти данные совпадают с данными нашего исследования, представленными в таблице 9. У 30 пациентов (93,8%) из 32 определялось повышение уровня щелочной фосфатазы; повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы было выявлено у 15 детей, то есть 50,0%.

Корреляционный анализ не показал зависимости жесткости и биохимических данных АЛТ, АСТ и ЩФ: $r=0,130$; $r=0,222$ и $r=0,231$ соответственно (при $p=0,477$; $0,265$ и $0,237$).

В то же время проведенный корреляционный анализ определил степени корреляционной зависимости значений модуля Юнга и ультразвуковых и доплерографических характеристик, выявил корреляционные пары, учитывая сильную и среднюю связь между показателями, у пациентов с муковисцидозом. Как видно из таблицы 10 и рисунка 9, в группе пациентов с муковисцидозом корреляционный анализ обозначил достоверную прямую связь значений модуля Юнга и размеров печени ($r=0,648$, $p=0,000$), значений модуля Юнга и размеров селезенки ($r=0,688$, $p=0,000$), значений модуля Юнга и скорости кровотока в печеночной артерии ($r=0,515$, $p=0,003$). При увеличении размеров печени и селезенки увеличивается скорость кровотока в печеночной артерии ($r=0,502$ и $r=0,673$ при $p=0,003$ и $p=0,000$). Также увеличение печени и селезенки влияет на индекс пульсации селезеночной артерии ($r=0,460$ при $p=0,008$ и $r=0,455$ при $p=0,009$). Имеется прямая корреляционная связь между размерами селезенки

и индексом резистентности печеночной артерии ($r=0,508$ при $p=0,003$). Размеры селезенки влияют на индекс пульсации селезеночной артерии ($r=0,455$ при $p=0,009$). Скорость кровотока в воротной вене коррелирует со скоростью кровотока в селезеночной вене ($r=0,470$ при $p=0,007$). По мере нарастания изменений паренхимы происходит перестройка сосудистого русла, вслед за увеличением печени и селезенки происходит расширение воротной и селезеночной вены, снижение их линейной скорости кровотока, увеличение индекса резистентности печеночной артерии, индекса пульсации селезеночной артерии. Результаты представлены в таблицах 10, 11, на рисунках 9, 10.

Таким образом, изучение показателей жесткости печени у детей методом двумерной эластографии сдвиговой волной выявило достоверные различия значений модуля Юнга у практически здоровых детей и пациентов с муковисцидозом. Большинство детей, страдающих муковисцидозом, имеют ту или иную степень изменения жесткости. В группе пациентов с муковисцидозом лишь 9 (28,1%) детей имели значения модуля Юнга, не превышающие таковые у практически здоровых детей (как порог было использовано максимальное значение E_{mean} в контрольной группе – 6,30 кПа). У пациентов с муковисцидозом значения модуля Юнга были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (медиана E_{mean} – 6,50 и 5,00 кПа, интерквартильный размах – 5,62–7,52 и 4,70–5,38 кПа соответственно) ($p<0,001$). В подгруппе со среднетяжелым течением заболевания значения модуля Юнга были достоверно ниже по сравнению с подгруппой с тяжелым течением (медиана E_{mean} – 5,90 и 7,30 кПа, интерквартильный размах – 5,20–6,75 и 6,20–10,70 кПа соответственно) ($p<0,002$). Отметим, что изменение жесткости паренхимы регистрируется при неизменной ультразвуковой картине печени, на фоне неизменных показателей кровотока. Учитывая неинвазивность метода, ультразвуковая эластометрия может использоваться в комплексной оценке поражения печени, а также для осуществления динамического мониторинга.

Для оценки возможности использования ЭСВ в дифференциальной диагностике нормальной паренхимы и при муковисцидоз-ассоциированном

заболевании печени, параметры информативности проанализированы методом ROC-анализа с различными пороговыми значениями модуля Юнга. Проведенный ROC-анализ значения модуля Юнга в группе детей с муковисцидозом позволяет определить пороговое значение интервальной переменной предиктора, позволяющего усилить дифференциальную диагностику. С помощью кривой ROC-анализа чувствительность и комплиментарное значения представительности приводятся к единице. Диагностируемое значение с нулевой степенью прогнозирования изображается здесь линией, наклоненной под углом 45 градусов (диагональю). Чем больше выгнута кривая ROC, тем более точным является прогнозирование результатов теста. Индикатором этого свойства служит площадь под кривой ROC (AUC), которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования – 1

При построении ROC-кривой модуля Юнга получена площадь 0,898, что соответствует хорошей модели классификатора, 95 % доверительный интервал 0,822–0,974. Значение модуля Юнга 5,85 кПа в качестве теста позволит выявлять детей, нуждающихся в дополнительном обследовании и наблюдении, в группе пациентов с муковисцидозом с чувствительностью 72 % и специфичностью 98 %). На рисунке 11 представлена ROC-кривая чувствительности и специфичности значения модуля Юнга у пациентов с муковисцидозом. Таблица 12 демонстрирует площадь под ROC-кривой, где тестовой переменной является жесткость, модуль Юнга. Таблица 13 отражает показатели чувствительности и специфичности значений модуля Юнга у пациентов с муковисцидозом при разных значениях модуля Юнга, которые могут выбираться в качестве порога в зависимости от поставленной задачи.

Проведенный анализ показал, что для решения задачи «норма – муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени» наиболее приемлемым пороговым значением для E_{mean} может рассматриваться величина, равная или больше 5,85 кПа. При выборе данного порогового значения чувствительность теста составила 72 %, специфичность – 98 %. При повышении порогового

значения до 6,09 кПа чувствительность снизится до 66 %, а специфичность увеличится до 99 %.

Аналогично контрольной группе гендерно-возрастные особенности в группе детей с муковисцидозом ввиду малого количества пациентов в подгруппах статистическому анализу не подлежат.

4. Эластография сдвиговой волной в группе детей с гепатитом.

При гепатитах повреждающий фактор запускает целый каскад реакций, приводящий к избыточному отложению экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения, следствием чего является замещение печеночной паренхимы соединительной тканью и перестройка архитектоники печени. Визуально в обычном серошкальном В-режиме ультразвуковые характеристики паренхимы достаточно разнообразны, включая как неизмененную паренхиму, так и паренхиму с изменениями по типу реактивной – повышение эхогенности стенок сосудов портальной системы до наличия грубых изменений с нарушением сосудистого рисунка, наличием узлов регенерации и портосистемных шунтов. Полученные в ходе исследования эластометрические характеристики у пациентов с гепатитами достоверно превышали их значения в контрольной группе ($p < 0,001$), составляя 7,05 (6,40–9,18) кПа для E_{mean} , среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – $(7,89 \pm 0,43)$ кПа; SD – 2,34; минимальное – максимальное значения 4,80 – 14,40 кПа. Среднее значение модуля Юнга $(7,89 \pm 0,43)$ кПа – совпадает с данными исследовательской группы O. Belei et al. $(7,76 \pm 2,46)$ кПа.

В таблице 14 представлены изученные показатели жесткости (E_{mean} , кПа) паренхимы печени у детей исследуемых групп – как практически здоровых детей, так и детей с гепатитами. Рисунок 15 демонстрирует медианы средних значений модуля Юнга (E_{mean} , кПа) в группе сравнения и группе с гепатитами.

Анализ полученных нами данных, как и других исследовательских групп, выявил, что показатели жесткости печеночной ткани у больных с гепатитами имеют достоверно большие значения, чем у пациентов контрольной группы.

У пациентов основной группы значения модуля Юнга были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (медиана E_{mean} – 7,05 и 5,00 кПа, интерквартильный размах – 6,40–9,18 и 4,70–5,38 кПа соответственно) ($p < 0,001$).

В связи с малым количеством пациентов в подгруппах гендерно-возрастные данные жесткости не подлежат статистической обработке.

Так же как и у пациентов в группе с муковисцидозом, проведена оценка ультразвуковых, доплерографических характеристик и биохимических показателей. Средние значения, стандартная ошибка среднего, медиана, минимальное – максимальное значения, 25–75-й процентиля показателей кровотока и биохимических параметров представлены в таблицах 15, 16. Полученные средние значения и медиана диаметра воротной и селезеночной вены, скоростные показатели кровотока воротной и селезеночной вены у пациентов с гепатитами не отличаются от значений у практически здоровых детей [14]. В группе детей с гепатитом среднее значение диаметра воротной вены – $(7,69 \pm 0,61)$ мм, медиана – 6,25 мм; селезеночной вены – $(5,98 \pm 0,56)$ мм, медиана – 5,0 мм, что также не превышает допустимые значения. Среднее значение скорости кровотока в воротной вене – $(18,45 \pm 0,85)$ см/с, медиана 18,00 см/с; среднее значение систолической скорости в сегментарной ветви печеночной артерии – $(48,72 \pm 3,98)$ см/с, медиана 41,00 см/с, то есть показатели соответствуют нормальным. Это свидетельствует в пользу большей диагностической чувствительности модуля Юнга, значения которого выше значений практически здоровых детей, в то время как большинство показателей кровотока соответствуют норме и не могут служить ориентиром диагностического неблагополучия для пациентов с гепатитом. Характерно, что и в группе детей с гепатитом среди всех показателей кровотока показатели нормы превышают индекс резистентности сегментарной ветви печеночной артерии (среднее значение $(0,71 \pm 0,02)$, медиана – 0,72) и индекс пульсации селезеночной артерии (среднее значение $(1,08 \pm 0,06)$, медиана – 0,98).

Как видно из результатов биохимического анализа (таблица 16), средние значения трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в группе детей

с гепатитами превышают нормальные. Уровень их в сыворотке крови имеет исключительное значение для диагностики заболеваний печени. Подъем активности данных показателей прямо пропорционален степени некроза печеночной ткани, отражает процесс холестаза, деструкции гепатоцитов. Причины наличия повышенного уровня билирубина всегда имеют прямую корреляцию с его избыточной продукцией, дисфункцией в гепатобилиарной системе, поражением печеночной ткани.

Характер межсистемных взаимосвязей был изучен на основании корреляционного анализа. Как следует из таблицы 17 и рисунка 16, в группе пациентов с гепатитом выявлена достоверная прямая связь между модулем Юнга и диаметром воротной и селезеночной вены ($r=0,552$ и $0,683$ при $p=0,002$ и $p=0,000$ соответственно), со значением индекса резистентности печеночной артерии ($r=0,417$, $p=0,025$), а также обратная связь между модулем Юнга и скоростью кровотока в воротной вене ($r=-0,426$, $p=0,021$). Таблица 18 и рисунок 17 демонстрируют взаимосвязь между размерами печени и диаметром воротной вены ($r=0,641$, $p=0,000$), размерами селезенки и диаметром воротной вены ($r=0,549$, $p=0,002$), между размерами печени и диаметром селезеночной вены ($r=0,490$, $p=0,007$), размерами селезенки и диаметром селезеночной вены ($r=0,628$, $p=0,000$); тем самым демонстрируя зависимость изменения размеров органов и изменения ангиоархитектоники. Также в прямой зависимости находятся скорость кровотока в воротной и селезеночной вене ($r=0,608$, $p=0,000$). Результаты анализа отражают обратную связь между скоростью кровотока в селезеночной вене и индексом резистентности печеночной артерии ($r=-0,401$, $p=0,034$), сильную связь между индексом пульсации и индексом резистентности селезеночной артерии ($r=0,873$, $p=0,000$). Чем более выражены фиброзно-цирротические изменения печени, тем более выражены изменения архитектоники сосудов печени, тем сильнее гемодинамические нарушения портоселезеночного бассейна.

Методом ROC-анализа проанализированы параметры информативности ЭСВ в дифференциальной диагностике нормальной паренхимы печени и при

гепатитах с использованием различных пороговых значений модуля Юнга. Рисунок 18 демонстрирует ROC-кривую чувствительности и специфичности значения модуля Юнга у пациентов с гепатитом. На рисунке 18 показана площадь под ROC-кривой 0,934, соответствующая хорошей модели классификатора, 95 % доверительный интервал 0,874–0,994, асимптотическая значимость 0,000. Проведенный анализ показал, что для решения задачи «норма – гепатиты» пороговым значением для Emean может рассматриваться величина, равная или больше 5,90 кПа. При выборе данного порогового значения чувствительность теста составила 80 %, специфичность – 96 %. При таких показателях чувствительности и специфичности предсказательная ценность порогового значения представляется оптимальной. Если рассматривать пороговое значение модуля Юнга как 6,35 кПа, чувствительность останется 80 %, а специфичность увеличится до 100 %. Данные чувствительности и специфичности пороговых значений модуля Юнга у пациента с гепатитом представлены в таблице 20.

Учитывая неинвазивность метода, ультразвуковая эластометрия, усиливая дифференциальную диагностику, может использоваться в комплексной оценке поражения печени, а также для осуществления динамического мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии.

5. Эластометрические, ультразвуковые, доплерографические и биохимические показатели в группе детей с хроническими заболеваниями печени.

При объединении пациентов с муковисцидозом и гепатитами в единую группу пациентов с хроническими заболеваниями печени получены следующие результаты. Значения модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени достоверно превышали таковые в группе сравнения ($p < 0,001$), среднее значение M и стандартная ошибка среднего значения – $(7,49 \pm 0,31)$ кПа; медиана составила 6,85 (5,85–8,20) кПа для Emean, SD – 2,43; минимальное – максимальное значения 4,30–16,90 кПа. Данные жесткости представлены в таблице 21, медианы средних значений пациентов группы сравнения и группы с хроническими заболеваниями печени представлены на рисунке 19.

В группе детей с хроническими заболеваниями печени ультразвуковые и доплерографические характеристики демонстрируют такие патологические изменения параметров кровотока, как увеличение индекса резистентности ветви печеночной артерии и индекса пульсации селезеночной артерии. Эти данные представлены в таблице 22. При анализе биохимических показателей, что представлено в таблице 23, отмечено увеличение уровней АЛТ и АСТ, ЩФ, прямого билирубина у детей с хроническими заболеваниями печени относительно нормы.

Проведенный корреляционный анализ установил более широкие корреляционные связи в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени, демонстрируя не только связь значений модуля Юнга с размерами печени ($r=0,412$, $p=0,001$), размерами селезенки ($r=0,457$, $p=0,000$), диаметром воротной вены ($r=0,550$, $p=0,000$), диаметром селезеночной вены ($r=0,580$, $p=0,000$). Дополнительно установлена корреляционная пара модуль Юнга – уровень прямого билирубина ($r=0,544$, $p=0,000$).

Как следует из таблицы 25 и рисунка 21, установлены значимые связи между размерами печени и размерами селезенки ($r=0,573$, $p=0,000$), размеры печени влияют на диаметр воротной вены ($r=0,722$, $p=0,000$) и диаметр селезеночной вены ($r=0,576$, $p=0,000$). Диаметр воротной вены связан с диаметром селезеночной вены ($r=0,657$, $p=0,000$). Размеры селезенки влияют на скорость кровотока в селезеночной артерии ($r=0,530$, $p=0,000$), связаны со скоростью кровотока в печеночной артерии ($r=0,509$, $p=0,000$), диаметром воротной вены ($r=0,630$, $p=0,000$), диаметром селезеночной вены ($r=0,622$, $p=0,000$). Индекс пульсации селезеночной артерии связан как с индексом резистентности селезеночной артерии ($r=0,716$, $p=0,000$), так и с индексом резистентности печеночной артерии ($r=0,438$, $p=0,001$). Результаты корреляционного анализа между показателями жесткости, ультразвуковыми, доплерографическими и биохимическими показателями отражены в таблицах 24, 25 и на рисунках 20, 21. Анализ подчеркивает тесную взаимосвязь всех параметров ультразвуковых, включая жесткость печени, доплерографических

характеристик. Установленные взаимосвязи точно отражают патогенетические механизмы, являющие собой сложный многокомпонентный каскад реакций, итогом которого является перестройка морфологической структуры ткани печени. Поскольку изменения паренхимы печени сопровождаются изменением ее архитектоники и гидромеханического сопротивления, сосуды печеночно-селезеночного бассейна закономерно реагируют изменением своих показателей.

Рабочей характеристикой диагностического теста является ROC-кривая. Методом ROC-анализа изучены параметры информативности диагностического теста, где тестовой переменной является показатель жесткости. Анализ определил пороговые значения модуля Юнга, позволяющие усилить диагностику в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени.

При построении ROC-кривой модуля Юнга получена площадь 0,916, что соответствует очень хорошей модели классификатора, 95 % доверительный интервал 0,867–0,965. ROC-кривая чувствительности и специфичности значения модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени представлена на рисунке 22. Таблица 26 демонстрирует площадь под ROC-кривой, где тестовой переменной является жесткость, модуль Юнга. Таблица 27 отражает показатели чувствительности и специфичности значений модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени при разных значениях модуля Юнга, которые могут выбираться в качестве порога в зависимости от поставленной задачи.

Значение модуля Юнга 5,95 кПа позволит усилить дифференциальную диагностику, выявлять детей, нуждающихся в дополнительном обследовании и наблюдении, в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени с чувствительностью 74 % и специфичностью 98 %. При значении модуля Юнга 6,09 кПа чувствительность составит 73 %, специфичность – 99 %.

Учитывая все сказанное выше, считаем, что при неизменной ультразвуковой картине печени и селезенки, отсутствии признаков нарушения кровотока в печеночно-селезеночном бассейне, при наличии повышения биохимических показателей (признаках холестаза либо цитолиза) следует усилить

диагностику эластографией сдвиговой волной. Если показатели модуля Юнга находятся в диапазоне 5,85–6,09 кПа, можно думать о раннем фиброзе. Необходимо дополнительно обследовать и наблюдать пациента, рассматривая его как представителя группы риска по хроническим заболеваниям печени. Если показатели жесткости выше 5,85–6,09 кПа, можно думать о проведении биопсии печени для уточнения диагноза и продолжать сравнительное эластометрическое динамическое наблюдение.

6. Регрессионный анализ в создании математической модели прогноза фиброзных изменений.

Так как метод логистической регрессии позволяет оценивать параметры уравнения регрессии, с помощью которого производится прогноз вероятности, нами было составлено уравнение логит-регрессии для расчета вероятности отнесения к одной из двух групп пациентов.

При помощи простого логистического регрессионного анализа (таблица 28) была получена математическая модель, позволяющая предсказывать вероятность наступления фиброзно-цирротических изменений у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Результаты представлены в таблице логит-регрессии.

Таблица 28 – Результаты проведения логистического регрессионного анализа

Предикторы	В	Стд. ошибка	Значимость, р	Отношение шансов (ОШ)	95 % дов. интервал для ОШ	
					Нижняя	Верхняя
Жесткость	2,963	0,437	< 0,001	19,35	8,218	45,558
Константа	-17,866	2,458	< 0,001	0		

Уравнение логит-регрессии для расчета вероятности отнесения к одной из двух групп пациентов:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(B_0 - B_1 \cdot k)}}$$

где К – жесткость;

$$B_0 = -17,87;$$

$$B_1 = 2,96.$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{(17,87 - 2,96k)}}$$

Отношение шансов составило 19,35. Это означает, что с каждой дополнительной единицей жесткости, то есть при увеличении жесткости на 1,0 кПа, риск развития фиброза возрастает в 19,35 раза. Чувствительность этой модели (вероятность предсказания правильного диагноза, истинно больные будут отнесены к истинно больным) составила 72,6% (таблица классификации), специфичность – 99% (истинно здоровых к истинно здоровым). Общий процент правильно классифицированных пациентов – безошибочность – 92,7% [23].

Пример:

$$p = \frac{1}{1 + e^{(17,87 - 2,96 \cdot 5,9)}} = 0,40$$

Таким образом, при значении модуля Юнга 5,9 кПа вероятность развития фиброзно-цирротических изменений составила 40%.

$$p = \frac{1}{1 + e^{(17,87 - 2,96 \cdot 6,0)}} = 0,47$$

При значении модуля Юнга 6,0 кПа вероятность развития фиброзно-цирротических изменений составила 47%.

$$p = \frac{1}{1 + e^{(17,87 - 2,96 \cdot 7,0)}} = 0,95$$

При значении модуля Юнга 7,0 кПа вероятность развития фиброзно-цирротических изменений составила 95%.

$$p = \frac{1}{1 + e^{(17,87 - 2,96 \cdot 8,0)}} = 1,00$$

При значении модуля Юнга 8,0 кПа вероятность развития фиброзно-цирротических изменений составила 100%.

Таким образом, учитывая достоверность различий жесткости печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени и группы сравнения, выявленную в результате проведенного исследования, целесообразно рекомендовать метод эластографии сдвиговой волной при ультразвуковом исследовании печени как этап мультипараметрической оценки с целью усиления диагностики. Эластометрия является объективной методикой оценки жесткости, улучшает возможности исследования в режиме серой шкалы, повышая прогностическую точность для выявления пациентов с заболеваниями печени. Это особенно значимо в стадии начального фиброза, когда обычный серошкальный ультразвуковой В-режим нечувствителен, а доплерографические характеристики печеночного кровотока не изменены. ЭСВ выявляет на ранних этапах изменения значений жесткости, что важно для назначения терапии в стадии начальных, управляемых и обратимых фиброзных изменений.

ЭСВ определяет показания к биопсии печени при наличии нечетких клиничко-лабораторных данных, надежно оценивая жесткость печени у ребенка, что позволяет избежать повторных инвазивных вмешательств, в дальнейшем осуществлять динамическое наблюдение. Регулярное наблюдение детей с патологическими эластометрическими показателями делает возможным своевременное формирование группы пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, заранее организуя связь с трансплантологами.

Хотя эластометрические показатели, полученные с использованием разных ультразвуковых приборов, не имеют общих итоговых значений и зависят от марки прибора, метод эластографии сдвиговой волной дискутабелен, все же имеет высокий потенциал и является перспективным для диагностики ранних фиброзных изменений печени, что оказывает влияние на тактику ведения пациентов и прогноз заболевания. Учитывая концепцию персонифицированной, или предикативной (предупредительной), медицины, способной существенно повысить качество лечения в результате раннего выявления рисков возникновения того или иного заболевания у конкретного пациента, проведенное

нами исследование может быть значимым для развития новых направлений в диагностике и выборе оптимальной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Показатели нормальной жесткости печени в группе практически здоровых детей в среднем составили $5,01 \pm 0,03$ кПа. Сравнительный анализ этих показателей в разных возрастных группах выявил их достоверные статистически значимые отличия: 3-6 лет $4,89 \pm 0,04$ кПа и 7-11 лет $5,09 \pm 0,07$ кПа ($P = 0,001$) соответственно; 3-6 лет $4,89 \pm 0,04$ кПа и 12-18 лет $5,18 \pm 0,08$ кПа ($P = 0,001$) соответственно. При этом гендерная зависимость не прослеживалась: мальчики $5,07 \pm 0,07$ кПа, девочки $5,03 \pm 0,05$ кПа ($P = 0,345$)

2. Количественные параметры жесткости в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени достоверно превышают эти значения в группе здоровых детей: $7,49$ кПа $\pm 0,31$ кПа и $5,01$ кПа $\pm 0,03$ кПа ($P < 0,001$) соответственно.

3. Определено значение модуля Юнга - $5,85-6,09$ кПа, позволяющее усилить дифференциальную диагностику в группе детей с хроническими заболеваниями печени, прогнозируя риск патологических изменений жесткости паренхимы.

4. Эластография сдвиговой волной является объективной методикой оценки жесткости печени у детей при ее диффузных заболеваниях, особенно в стадии начального фиброза, когда обычный серо-шкальный ультразвуковой В-режим нечувствителен, а доплерографические характеристики печеночного и селезеночного кровотока не имеют отклонений от нормы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод эластографии сдвиговой волной рекомендуется включить в качестве второго этапа мультпараметрического ультразвукового обследования пациентов с хроническими заболеваниями печени.

2. Для стандартизации эластографии сдвиговой волной рекомендуются следующие методические приемы:

- исследование проводить натощак, в положении лежа на спине с запрокинутой правой рукой, на фоне спокойного дыхания, у детей старшего возраста – во время задержки дыхания не более 10 секунд или во время неглубокого вдоха;

- доступы – субкостальный, интеркостальный, эпигастральный, датчик располагать перпендикулярно поверхности тела с минимальным мануальным давлением;

- измерения проводить в зонах, свободных от сосудистых структур, устанавливая зону опроса (Q-Box) на глубине 3–5 см от капсулы, в разных сегментах правой и левой долей печени;

- выбор зоны интереса производить с учетом данных В-режима, располагать их на одинаковой глубине и проводить измерения модуля Юнга в каждой зоне интереса при окрашивании 90 % цветового окна, завершая при получении 10 информативных измерений среднего значения модуля Юнга (кПа) – Emean.

В протоколе исследования отразить цветовую карту зоны опроса (гомогенное синее, сине-зеленое, сине-зеленое с желтыми участками, желтое, красно-оранжевое окрашивание). В заключении указать среднее значение модуля Юнга, полученное в результате 10 измерений, в случае неравномерной эластометрической картины обратить внимание на величину максимальных показателей.

3. В качестве критерия выбора в дифференциации патологически измененной жесткости печени с высоким риском заболевания печени использовать пороговое значение модуля Юнга 5,85–6,09 кПа (средний показатель E_{mean}). Пациенты со значением модуля Юнга, равным или выше указанного, должны быть включены в группу индивидуального наблюдения и динамического контроля.

4. На основе изученных показателей жесткости разработана программа расчета вероятности развития фиброзно-цирротических изменений с точностью 92,7%. Расчет вероятности развития фиброза у пациентов с заболеванием печени может быть рекомендован для применения в практическом здравоохранении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГС – вирусный гепатит «С»

ДЗП – диффузные заболевания печени

ИМТ – индекс массы тела

КЭГ – компрессионная (качественная) эластография

ПСХ – первично склерозирующий холангит

ТЕ – транзиентная эластография

ХЗП – хронические заболевания печени

ЦМВ - цитомегаловирус

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭСВ – эластография сдвиговой волной

2SWE – двумерная эластография сдвиговой волной

ANA-антитела – антинуклеарные антитела

ARFI – точечная эластография сдвиговой волной

IL – интерлейкин

PI – индекс пульсации

RI – индекс резистентности

ROC - рабочая характеристика приёмника

ROI – зона интереса

SMA-антитела – антитела к гладкой мускулатуре

SWV – скорость сдвиговой волны

TNF – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, А. А. Развитие цирроза печени у детей с аутоиммунным гепатитом 1-го типа / А. А. Баранов, Б. С. Каганов, О. С. Гундобина [и др.] // Детский доктор. – 2001. – № 4. – С. 9–14.
2. Биопсия печени / И. В. Маев, А. М. Чарный, Е. С. Вьючнова [и др.]. – Москва, 2002. – 28 с.
3. Борсуков, А. В. Методика проведения эластографии печени и селезенки у пациентов с алкогольной болезнью печени / А. В. Борсуков, Т. Г. Морозова // SonoAce – Ultrasound. – 2012. – № 23. – С. 83–88.
4. Дворяковская, Г. М. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами / Г. М. Дворяковская, С. А. Ивлева, И. В. Дворяковский [и др.] // Рос. педиатрический журн. – 2013. – № 2. – С. 32–36.
5. Дворяковский, И. В. Современные технологии ультразвуковой диагностики цирроза при хронических болезнях печени у детей / И. В. Дворяковский, С. А. Ивлева, Г. М. Дворяковская [и др.] // Рос. педиатрический журн. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 202–208.
6. Детская гепатология / под ред. Б. С. Каганова. – Москва : Династия, 2009. – 576 с.
7. Диомидова, В. Н. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзиентной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени / В. Н. Диомидова, О. В. Петрова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 17–23.
8. Дынник, О. Б. Сдвиговая эластография и эластометрия паренхимы печени / О. Б. Дынник, А. В. Линская, Н. Н. Кобыляк // Променева диагностика, променева терапия. – 2014. – № 1–2. – С. 73–82.

9. Залесский, В. Н. Спиральная компьютерная томография диффузных поражений печеночной ткани: цирроз печени / В. Н. Залесский, М. Н. Жайворонок, О. Б. Дынник // Украина. Медицинское время. – 2006. – № 2 (52). – С. 50–56.

10. Запруднов, А. М. Детская гастроэнтерология: формирование, развитие, перспективы изучения / А. М. Запруднов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 1. – С. 7–14.

11. Зыкин, Б. И. Эластография: анатомия метода / Б. И. Зыкин, Н. А. Постнова, М. Е. Медведев // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2012. – № 2–3. – С. 107–113.

12. Зыкин, Б. И. Значение цветового картирования жесткости печеночной ткани при проведении исследований с помощью эластографии сдвиговой волной у больных гепатитом С / Б. И. Зыкин, Н. А. Постнова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 24–29.

13. Ивашкин, В. Т. Лечение осложнений цирроза печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская. – Москва, 2011. – 64 с.

14. Измерения в детской ультразвуковой диагностике : справочник / под ред. М. И. Пыкова. – Москва : Видар-М, 2018. – 96 с.

15. Каганов, Б. С. Критерии диагностики и клиническое течение цирроза печени у детей / Б. С. Каганов, З. М. Зайнутдинов, С. В. Готье [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 14–21.

16. Катрич, А. Н. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в диагностике стадии фиброза печени / А. Н. Катрич, А. В. Охотина, К. А. Шамахян [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 3. – С. 10–20.

17. Капранов, Н. И. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения / Н. И. Капранов, А. М. Радионович, Н. Ю. Каширская [и др.] // Клиницист. – 2006. – № 4. – С. 42–51.

18. Капранов, Н. И. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, В. Д. Толстова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 104 с.

19. Капранов, Н. И. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская // Лечебное дело. – 2010. – № 2. – С. 12–17.

20. Каширская, Н. Ю. Поражение желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы при муковисцидозе / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов, З. А. Кусова [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 106–115.

21. Комарова, Д. В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени / Д. В. Комарова, В. А. Цинзерлинг. – Санкт-Петербург : Сотис, 1999. – 245 с.

22. Кулюшина, Е. А. Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы / Е. А. Кулюшина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5. – С. 20–23.

23. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине : рук. для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 480 с.

24. Лобзин, Ю. В. Новые возможности диагностики и перспективы лечения поражений печени у детей / Ю. В. Лобзин, Л. Г. Горячева, Н. В. Рогозина [и др.] // Журн. инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 6–13.

25. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – Москва : Медицина, 1985. – 432 с.

26. Мартынова, Н. В. Определение диагностической эффективности современных методов визуализации / Н. В. Мартынова, Н. В. Нуднов, Н. А. Головина [и др.] // Мед. визуализация. – 2005. – № 1. – С. 140–144.

27. Митьков, В. В. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии / В. В. Митьков, С. А. Хуако, Э. Р. Ампилогова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 2. – С. 115–120.

28. Митьков, В. В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волны у больных с подозрением на рак предстательной железы / В. В. Митьков, А. К. Васильева, М. Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – № 5. – С. 18–29.

29. Митьков, В. В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной / В. В. Митьков, М. Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 2. – С. 94–108.

30. Орловский, Д. В. Место пункционной биопсии в диагностике хронических диффузных заболеваний печени / Д. В. Орловский, Н. Ю. Ошмянская, Н. В. Недзвецкая // Гастроэнтерология. – 2013. – Т. 48, № 2. – С. 47–52.

31. Осипов, Л. В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике. Обзор / Л. В. Осипов // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. – 2013. – № 23. – С. 5–20.

32. Павлов, Ч. С. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 13–20.

33. Павлов, Ч. С. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч. С. Павлов, В. Б. Золотаревский, Ю. О. Шульпекова [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 12. – С. 58–60.

34. Павлов, Ч. С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени [Электронный ресурс] / Ч. С. Павлов // Русский мед. журн. – 2007. – прил. № 1. – С. 11. – Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Principy_diagnostiki_i_podhody_k_terapii_fibroza_i_cirroza_pecheni/ (дата обращения: 19.02.2018).

35. Павлов, Ч. С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 43–52.

36. Педиатрия. Национальное руководство : т. 1 / под ред. А. А. Баранова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
37. Пинцани, М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 12 (5). – С. 4–9.
38. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В. В. Митькова. – Москва : Издат. дом Видар-М, 2003. – 720 с.
39. Руденко, О. В. Физические основы эластографии. Часть 2. Эластография на сдвиговой волне (лекция) / О. В. Руденко, Д. В. Сафонов, П. И. Рыхтик [и др.] // Радиология-практика. – 2014. – № 4 (46). – С. 64–65.
40. Серов, В. В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В. В. Серов, К. Лапиш. – Москва : Медицина, 1989. – 336 с.
41. Сурков, А. Н. Современные методы диагностики фиброза печени у детей / А. Н. Сурков // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 3. – С. 45–51.
42. Тухбатуллин, М. Г. Возможности комплексной эхографии в диагностике активности хронических гепатитов / М. Г. Тухбатуллин, Л. А. Емелькина // Мед. визуализация. – 2007. – № 6. – С. 97–101.
43. Тухбатуллин, М. Г. Современные ультразвуковые технологии в клинической практике / М. Г. Тухбатуллин, И. М. Алиева // Практическая медицина. – 2012. – № 5. – С. 30–35.
44. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В. П. Куликов, Н. Л. Доронина, Л. Э. Шульгина [и др.]. – 2-е изд. – Москва : Стром, 2011. – 512 с.
45. Учайкин, В. Ф. Циррозы печени у детей / В. Ф. Учайкин, С. Б. Чуелов, А. Л. Россина [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 52–57.
46. Феоктистова, Е. В. Применение ARFI-эластографии для оценки жесткости печени у детей различных возрастных групп / Е. В. Феоктистова, М. И. Пыков, А. А. Амосова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 46–55.

47. Хронические вирусные гепатиты в детском возрасте: критерии дифференциального диагноза и терапии : пособие для врачей / под ред. В. В. Ивановой, Б. С. Каганова. – Москва : Династия, 2007. – 32 с.

48. Чуелов, С. Б. Цирроз печени при хроническом гепатите С у детей / С. Б. Чуелов, Е. А. Лейбман, Т. В. Чередниченко [и др.] // Детские инфекции. – 2013. – № 4. – С. 27–30.

49. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : практ. рук. : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – Москва : Гэотар-Медицина, 1999. – 864 с.

50. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы) / А. В. Борсуков, С. Б. Крюковский, В. Н. Покусаева [и др.]. – Смоленск : Изд-во «Смоленская городская типография», 2011. – 276 с.

51. Abdi, W. Sampling variability on percutaneous liver biopsy / W. Abdi, J. C. Millan, E. Mezey // Arch. Intern. Med. – 1979. – Vol. 139. – P. 667–669.

52. American Liver Foundation. The Liver Lowdown – Liver Disease: the big picture [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.liverfoundation.org/education/liverlowdown/l11013/bigpicture> (дата обращения: 21.03.2016).

53. Badizadegan, K. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection / K. Badizadegan, M. M. Jonas, M. J. Ott [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 1416–1423.

54. Bardou-Jacquet, E. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography / E. Bardou-Jacquet, L. Legros, D. Soro [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – P. 5165–5172.

55. Beath, S. V. End stage liver disease / S. V. Beath // Paediatr. Child Health. – 2013. – Vol. 23. – P. 535–544.

56. Belei, O. Comparison of three ultrasound based elastographic techniques in children and adolescents with chronic diffuse liver diseases / O. Belei, I. Sporea, O. Gradinaru-Tascau [et al.] // Med. Ultrason. – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 145–150.

57. Bota, S. Intra and inter observer reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography – preliminary results / S. Bota, I. Sporea, R. Sirli [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2012. – Vol. 38, № 7. – P. 1103–1108.

58. Boursier, J. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis / J. Boursier, G. Isselin, I. Fouchard-Hubert [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 1074–1084.

59. Braet, F. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review / F. Braet, E. Wisse // *Comp. Hepatol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 1.

60. Canas, T. Hepatic and splenic Acoustic Radiation Force Impulse shear wave velocity elastography in children with liver disease associated with cystic fibrosis / T. Canas, A. Macia, R. A. Munoz-Codoceo [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 517369.

61. Cardi, M. Superiority of laparoscopy compared to ultrasonography in diagnosis of widespread liver diseases / M. Cardi, I. A. Muttillio, L. Amadori [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42. – P. 546–548.

62. Castera, L. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography / L. Castera, X. Forns, A. Alberti // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 835–847.

63. Colloredo, G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder disease / G. Colloredo, M. Guido, A. Sonzogni [et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 239–244.

64. Colombo, C. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis / C. Colombo, M. G. Apostolo, M. Ferrari [et al.] // *J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 124, № 3. – P. 393–399.

65. Conn, H. Cirrhosis / H. Conn, C. Atterbury // *Diseases of the Liver* / eds. L. Schiff, E. Schiff. – 7th ed. – Philadelphia : Lippencott Company, 1993. – P. 875–934.

66. Corpechot, C. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC / C. Corpechot, A. El Naggar, A. Poujol-Robert [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1118–1124.

67. Czaja, A. J. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy / A. J. Czaja, H. A. Carpenter // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, № 8. – P. 898–907.

68. D'Agata, I. D. Evaluation of Liver Diseases in the Pediatric Patient / I. D. D'Agata, W. F. Balistreri // *Pediatric in Review.* – 1999. – Vol. 20, № 11. – P. 376–389.

69. Debray, D. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease / D. Debray, D. Kelly, R. Houwen [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. S29–S36.

70. Degos, F. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study) / F. Degos, P. Perez, B. Roche [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 1013–1021.

71. Dezsoffi, A. Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / A. Dezsoffi, U. Baumann, A. Dhawan [et al.] // *JPGN.* – 2015. – Vol. 60, № 3. – P. 408–420.

72. DiLelio, A. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface / A. DiLelio, C. Cestari, A. Lomazzi [et al.] // *Radiology.* – 1989. – Vol. 172. – P. 389–392.

73. D'Onofrio, M. Acoustic radiation force impulse of the liver / M. D'Onofrio, S. Crosara, R. De Robertis [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 30. – P. 4841–4849.

74. Ebrahimi, H. New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis; A Review Article / H. Ebrahimi, M. Naderian, A. A. Sohrabpour // *Middle East Journal of Digestive Diseases.* – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 166–178.

75. Eiler, J. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents / J. Eiler, U. Kleinholdermann, D. Albers [et al.] // *Ultraschall Med.* – 2012. – Vol. 33, № 5. – P. 474–479.

76. Elpek, G. O. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis. An update / G. O. Elpek // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 23. – P. 7260–7276.

77. Elsharkawy, A. M. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis / A. M. Elsharkawy, F. Oakley, D. A. Mann // *Apoptosis.* – 2005. – Vol. 10. – P. 927–939.

78. Engelmann, G. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children / G. Engelmann, C. Gebhardt, D. Wenning [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 171, № 2. – P. 353–360.

79. European Liver Transplant Registry. Specific results by disease [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.eltr.org/Specificresults-by-disease.html> (дата обращения: 22.03.2016).

80. Ferraioli, G. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study / G. Ferraioli, C. Tinelli, B. Dal Bello [et al.] // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 56. – P. 2125–2133.

81. Fierbinteanu-Braticevici, C. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis / C. Fierbinteanu-Braticevici, D. Andronescu, R. Usvat [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 5525–5532.

82. Fishler, B. Cholestasis in the newborn and infant / B. Fishler, T. Lamireau // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 38, № 3. – P. 263–267.

83. Fontanilla, T. Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe / T. Fontanilla, T. Cañas, A. Macia [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2014. – Vol. 40. – P. 470–477.

84. Franchi-Abella, S. Feasibility and diagnostic accuracy of supersonic shear-wave elastography for the assessment of liver stiffness and liver fibrosis in children: a pilot study of 96 patients / S. Franchi-Abella, L. Corno, E. Gonzales [et al.] // *Radiology.* – 2016. – Vol. 278, № 2. – P. 554–562.

85. Friedrich-Rust, M. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a metaanalysis / M. Friedrich-Rust, M. F. Ong, S. Martens [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – P. 960–974.

86. Friedrich-Rust, M. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography / M. Friedrich-Rust, K. Wunder, S. Kriener [et al.] // *Radiology*. – 2009. – Vol. 252. – P. 595–604.

87. Frulio, N. Ultrasound elastography in liver / N. Frulio, H. Trillaud // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2013. – Vol. 94, № 5. – P. 515–534.

88. Garra, B. S. Tissue elasticity imaging using ultrasound / B. S. Garra // *Applied radiology Journals*. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 24–30.

89. Gerstenmaier, J. F. Ultrasound in chronic liver disease / J. F. Gerstenmaier, R. N. Gibson // *Insights Imaging*. – 2014. – Vol. 5. – P. 441–455.

90. Gibson, P. R. Duplex Doppler ultrasound of the ligamentum teres and portal vein: a clinically useful adjunct in the evaluation of patients with known or suspected chronic liver disease or portal hypertension / P. R. Gibson, R. N. Gibson, J. D. Donlan [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1991. – Vol. 6, № 1. – P. 61–65.

91. Goldschmidt, I. Application and limitations of transient liver elastography in children / I. Goldschmidt, C. Streckenbach, C. Dingemann [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 57, № 1. – P. 109–113.

92. Gomez-Dominguez, E. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis / E. Gomez-Dominguez, J. Mendoza, L. García-Buey [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 441–447.

93. Guechot, J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis / J. Guechot, A. Laudat, A. Loria [et al.] // *Clin. Chem.* – 1996. – Vol. 42. – P. 558–563.

94. Guibal, A. Shear wave elastography: An accurate technique to stage liver fibrosis in chronic liver diseases / A. Guibal, G. Renosi, A. Rode [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2016. – Vol. 97, № 1. – P. 91–99.

95. Guido, M. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? / M. Guido, F. Bortolotti, G. Leandro [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, № 3. – P. 660–663.

96. Halfon, P. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease / P. Halfon, F. Imbert-Bismut, D. Messous [et al.] // *Comp. Hepatol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 3.

97. Hall, T. J. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: Elasticity imaging with US / T. J. Hall // *Radiographics.* – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 1657–1671.

98. Hanquinet, S. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children / S. Hanquinet, A. L. Rougemont, D. Courvoisier [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2013. – Vol. 43, № 5. – P. 545–511.

99. He, Y. The potential of microRNAs in liver fibrosis / Y. He, C. Huang, S. P. Zhang [et al.] // *Cell Signal.* – 2012. – Vol. 24. – P. 2268–2272.

100. Hodson, M. Cystic fibrosis. Liver and biliary disease in cystic fibrosis / M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. – Third edition. – London : Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007. – 477 p.

101. Horster, S. Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre / S. Horster, P. Mandel, R. Zachoval [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2010. – Vol. 46, № 2–3. – P. 159–168.

102. Huang, Z. Normal Liver Stiffness in Healthy Adults Assessed by Real-Time Shear Wave Elastography and Factors That Influence This Method Ultrasound / Z. Huang, J. Zheng, J. Zeng [et al.] // *Med. Biol.* – 2014. – Vol. 40, № 11. – P. 2549–2555.

103. Huber, A. State -of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives / A. Huber, L. Ebner, J. T. Heverhagen [et al.] // *European Journal of Radiology Open.* – 2015. – Vol. 2. – P. 90–100.

104. Iorio, R. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience / R. Iorio, A. Giannattasio, A. Sepe [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41. – P. 1431–1437.

105. Jara, P. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: Clinical patterns and evolution in 224 white children / P. Jara, M. Resti, L. Hierro [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2003. – Vol. 36, № 3. – P. 275–280.

106. Kitano, M. Review Hepatic Stellate Cells and microRNAs in Pathogenesis of Liver Fibrosis / M. Kitano, P. M. Bloomston // *J. Clin. Med.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. E38.

107. Kudo, M. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis / M. Kudo, R. Q. Zheng, S. R. Kim [et al.] // *Intervirol.* – 2008. – Vol. 51, suppl. 1. – P. 17–26.

108. Lakner, A. M. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis / A. M. Lakner, N. M. Steuerwald, T. L. Walling [et al.] // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 56. – P. 300–310.

109. Lamireau, T. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study / T. Lamireau, S. Monnereau, S. Martin [et al.] // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 41, № 6. – P. 920–925.

110. Lee, M. J. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging / M. J. Lee, M. J. Kim, K. H. Han [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 82, № 6. – P. e290–e294.

111. Lee, Y. A. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story / Y. A. Lee, M. C. Wallace, S. L. Friedman // *Gut.* – 2015. – Vol. 64, № 5. – P. 830–118.

112. Lenaerts, C. Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors / C. Lenaerts, C. Lapierre, H. Patriquin [et al.] // *J. Pediatr.* – 2003. – № 143. – P. 343–350.

113. Leroy, V. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C / V. Leroy, M. N. Hilleret, N. Sturm [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 775.

114. Leung, V. Y. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient

elastography with liver biopsy correlation / V. Y. Leung, J. Shen, V. W. Wong [et al.] // *Radiology*. – 2013. – Vol. 269, № 3. – P. 910–918.

115. Lim, A. K. Can Doppler sonography grade the severity of hepatitis C-related liver disease? / A. K. Lim, N. Patel, R. J. Eckersley [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2005. – Vol. 184, № 6. – P. 1848–1853.

116. Lindblad, A. Natural history of liver disease in cystic fibrosis / A. Lindblad, H. Glaumann, B. Strandvik // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1151–1158.

117. Lupsor, M. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results / M. Lupsor, R. Badea, H. Stefanescu [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 18. – P. 303–310.

118. Madhok, R. Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver / R. Madhok, C. Tapasvi, U. Prasad [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 39–42.

119. Maharaj, B. Complications associated with percutaneous needle biopsy of the liver when one, two, three specimens are taken / B. Maharaj, I. G. Bhoora // *Postgrad. Med. J.* – 1992. – Vol. 68. – P. 964–967.

120. Marcellin, P. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B / P. Marcellin, M. Ziol, P. Bedossa [et al.] // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 242–247.

121. Marginean, C. O. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience / C. O. Marginean, C. Marginean // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81, № 8. – P. e870.

122. Marino, C. R. Scientific advances in cystic fibrosis / C. R. Marino, F. S. Gorelick // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 103, № 2. – P. 681–693.

123. Mederacke, I. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection / I. Mederacke, K. Wursthorn, J. Kirschner [et al.] // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 15001506.

124. Millonig, G. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis / G. Millonig, F. M. Reimann, S. Friedrich [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 1718-1723.

125. Mokdad, A. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis / A. Mokdad, A. D. Lopez, S. Shahrzad [et al.] // *BMC Med*. – 2014. – Vol. 12. – P. 145.

126. Monti, L. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children / L. Monti, M. Manco, C. Lo Zupone [et al.] // *Radiol. Med*. – 2012. – Vol. 117, № 8. – P. 1408–1418.

127. Mormone, E. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches / E. Mormone, J. George, N. Nieto // *Chemico-Biological Interactions*. – 2011. – Vol. 193. – P. 225–231.

128. Mueller-Abt, P. R. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease / P. R. Mueller-Abt, K. J. Frawley, R. M. Greer [et al.] // *J. Cyst. Fibros*. – 2008. – Vol. 7. – P. 215–221.

129. Naveau, S. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau, G. Gaudé, A. Asnacios [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 97.

130. Nightingale, K. R. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force / K. R. Nightingale, M. L. Palmeri, R. W. Nightingale [et al.] // *J. Acoust. Soc. Am*. – 2001. – Vol. 110, № 1. – P. 625–634.

131. Noruegas, M. J. Acoustic radiation force impulse imaging in the assessment of liver fibrosis in children / M. J. Noruegas, H. Matos, I. Goncalves [et al.] // *Pediatr. Radiol*. – 2012. – Vol. 42, № 2. – P. 201–204.

132. Okuda, K. Frequency of intrahepatic arteriovenous fistula as a sequelae to percutaneous needle puncture of the liver / K. Okuda, H. Musha, Y. Nakaijima [et al.] // *Gastroenterology*. – 1978. – Vol. 74. – P. 1204–1207.

133. Ophir, J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Cespedes, H. Ponnekanti [et al.] // *Ultrason. Imaging.* – 1991. – Vol. 13, № 2. – P. 111–134.

134. Ovchinsky, N. The Liver Biopsy in Modern Clinical Practice: A Pediatric Point-of-View / N. Ovchinsky, R. K. Moreira, J. H. Lefkowitz [et al.] // *Adv. Anat. Pathol.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 250–262.

135. Patriquin, H. Liver disease in children with Cystic Fibrosis: US and biochemical comparison in 195 patients / H. Patriquin, C. Lenaerts, L. Smith [et al.] // *Radiology.* – 1999. – Vol. 211. – P. 229–232.

136. Perrault, J. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients / J. Perrault, D. B. McGill, B. J. Ott [et al.] // *Gastroenterology.* – 1978. – Vol. 74, № 1. – P. 103–106.

137. Pesavento, A. A time efficient and accurate strain estimation concept for ultrasonic elastography using iterative phase zero estimation / A. Pesavento, C. Perrey, M. Krueger [et al.] // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* – 1999. – Vol. 46, № 5. – P. 1057–1067.

138. Piccininio, F. Complications following percutaneous liver biopsy / F. Piccininio, E. Sagnelli, G. Pasquale [et al.] // *J. Hepatol.* – 1986. – Vol. 2. – P. 165–173.

139. Picó Aliaga, S. D. Acoustic radiation force impulse imaging elastography is efficacious in detecting hepatic fibrosis in children / S. D. Picó Aliaga, D. Muro Velilla, G. García-Martíñ [et al.] // *Radiología.* – 2015. – Vol. 57, № 4. – P. 314–320.

140. Pinto, R. B. Cirrhosis in children and adolescents: An overview / R. B. Pinto, A. C. Schneider, T. R. da Silveira // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 392–405.

141. Popescu, A. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects / A. Popescu, I. Sporea, R. Sirli [et al.] // *Med. Ultrason.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 33–37.

142. Rigamonti, C. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation / C. Rigamonti, M. F. Donato, M. Fraquelli [et al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 821–827.

143. Rockey, D. C. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension / D. C. Rockey // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 10. – P. 459–479.

144. Rockey, D. C. Liver biopsy / D. C. Rockey, S. H. Caldwell, Z. D. Goodman [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 1017–1044.

145. Roulot, D. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome / D. Roulot, S. Czernichow, H. Le Clesiau [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 606–613.

146. Sagir, A. Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) for the Determination of Liver Stiffness Using Transient Elastography as a Reference in Children / A. Sagir, D. Ney, J. Oh [et al.] // *Ultrasound Int. Open.* – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. E2–E7.

147. Santos, J. L. Cholestatic liver disease in children / J. L. Santos, M. Choquette, J. A. Bezerra // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 30–39.

148. Schiavon, J. L. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection / J. L. Schiavon, J. L. Schiavon, R. J. Filho [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 307.

149. Shen, Q. L. Assessment of liver fibrosis by Fibroscan as compared to liver biopsy in biliary atresia / Q. L. Shen, Y. J. Chen, Z. M. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – P. 6931–6936.

150. Sheriff, S. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Sheriff, G. Cammel, W. D. Carey [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 196–200.

151. Shin, H. J. Optimal Acquisition Number for Hepatic Shear Wave Velocity Measurements in Children / H. J. Shin, M. J. Kim, H. Y. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 12. – P. e0168758.

152. Sirli, R. Liver stiffness measurements by means of supersonic shear imaging in patients without known liver pathology / R. Sirli, S. Bota, I. Sporea [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1362–1367.

153. Sokol, R. J. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group / R. J. Sokol, P. R. Durie // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1999. – Vol. 28, suppl. 1. – P. S1–13.

154. Sporea, I. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study / I. Sporea, S. Bota, M. Peck-Radosavljevic [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81. – P. 41124118.

155. Sporea, I. Liver elastography – an update / I. Sporea, O. H. Gilja, S. Bota [et al.] // *Med. Ultrason.* – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 304–314.

156. Strundvik, B. Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis / B. Strundvik // *Diseases of the Liver and Biliary System in Children* / ed. D. A. Kelly. – Second ed. – London, UK : Blackwell Science Ltd., 1999. – P. 141–156.

157. Su, T. H. Molecular Mechanism and Treatment of Viral Hepatitis-Related Liver Fibrosis / T. H. Su, J. H. Kao, C. J. Liu // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – P. 10578–10604.

158. Talwalkar, J. A. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis / J. A. Talwalkar, D. M. Kurtz, S. J. Schoenleber [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1214–1220.

159. Treece, G. Real-time quasi-static ultrasound elastography / G. Treece, J. Lindop, L. Chen [et al.] // *Interface Focus.* – 2011. – Vol. 1, № 4. – P. 540–552.

160. Tsochatzis, E. A. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy / E. A. Tsochatzis, K. S. Gurusamy, S. Ntaoula [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 650–659.

161. Tutar, O. Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children / O. Tutar, O. F. Beser, I. Adaletli [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – Vol. 58, № 6. – P. 750–755.

162. Varghese, T. Quasi-Static Ultrasound Elastography / T. Varghese // *Ultrasound Clin.* – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 323–338.

163. Wang, X. Utility of Shear Wave Elastography for Differentiating Biliary Atresia From Infantile Hepatitis Syndrome / X. Wang, L. Qian, L. Jia [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2016. – Vol. 35, № 7. – P. 1475–1479.

164. Witters, P. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease / P. Witters, K. De Boeck, L. Dupont [et al.] // J. Cyst. Fibros. – 2009. – Vol. 8, № 6. – P. 392–399.

165. Yagura, M. Changes of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients with no response to interferon-alpha therapy: including quantitative assessment by a morphometric method / M. Yagura, S. Murai, H. Kojima [et al.] // J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35. – P. 105.

166. Yoneda, M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / M. Yoneda, H. Mawatari, K. Fujita [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2008. – Vol. 40. – P. 371–378.