

# Изучение показателей жесткости печени у детей с муковисцидозом методом эластографии сдвиговой волной

М.И. Пыков<sup>1</sup>, Н.Е. Кузьмина<sup>2</sup>, А.Ю. Кинзерский<sup>3</sup>, И.П. Каримова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ “Челябинская областная детская клиническая больница”, г. Челябинск

<sup>3</sup> ООО “Клиника профессора Кинзерского”, г. Челябинск

В исследование включено 232 ребенка, из них 200 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет (контрольная группа) и 32 пациента с муковисцидозом в возрасте от 2 до 17 лет (основная группа). Течение заболевания у 17 (53,1%) детей с муковисцидозом расценивалось как среднетяжелое (первая подгруппа), у 15 (46,9%) детей – как тяжелое (вторая подгруппа) (оценка тяжести заболевания проводилась по шкале Швахмана–Брасфильда в модификации С.В. Рачинского и Н.И. Капанова). Всем пациентам проведено стандартное ультразвуковое исследование печени, которое было дополнено двумерной эластографией сдвиговой волной (аппарат Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) с использованием широкополосного конвексного датчика, работающего в диапазоне частот 1–6 МГц). Измерения значений модуля Юнга проводили в разных сегментах правой и левой долей печени; осуществ-

ляли 10 замеров Eteap с последующим усреднением. 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 Eteap в контрольной группе – 6,30 кПа). У пациентов с муковисцидозом значения модуля Юнга были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (медиана Eteap – 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 Eteap – 5,90 и 7,30 кПа, интерквартильный размах – 5,20–6,75 и 6,20–10,70 кПа соответственно) ( $P < 0,002$ ). Учитывая неинвазивность метода, ультразвуковая эластометрия может использоваться

М.И. Пыков – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Н.Е. Кузьмина – заведующая отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ “Челябинская областная детская клиническая больница”, г. Челябинск. А.Ю. Кинзерский – д.м.н., профессор, директор по научно-методической работе и инновационным технологиям ООО “Клиника профессора Кинзерского”, г. Челябинск. И.П. Каримова – к.м.н., заведующая отделением пульмонологии ГБУЗ “Челябинская областная детская клиническая больница”, г. Челябинск.

**Контактная информация:** 454087 г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42А, ГБУЗ ЧОДКБ, отделение ультразвуковой диагностики. Кузьмина Наталья Евгеньевна. Тел.: +7 (351) 260-74-73. E-mail: k-natalya@inbox.ru

*в комплексной оценке поражения печени у пациентов с муковисцидозом, а также для осуществления динамического мониторинга в этой группе больных.*

**Ключевые слова:** *ультразвуковая эластография, двумерная эластография сдвиговой волной, жесткость, модуль Юнга, муковисцидоз, фиброз, печень, дети.*

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз, или кистозный фиброз, – наследственное заболевание с полиорганной патологией, сокращающее продолжительность жизни пациентов без постоянного адекватного комплексного лечения. В клинической картине доминируют бронхолегочные изменения, определяя течение и прогноз заболевания более чем у 95% больных [1].

Однако поражения системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы и печени, существенно влияют на состояние больных. Частота выраженного поражения печени при муковисцидозе варьирует от 27 до 35%. Признаки фиброза печени той или иной степени встречаются практически у всех больных муковисцидозом, а у 5–10% пациентов развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии, требующий хирургического лечения [2]. При муковисцидозе поражение печени является следствием базисного генетического дефекта. Затруднение оттока вязкого секрета ведет к его застою с последующими расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани, прогрессирующим фиброзом [3, 4].

Ранняя диагностика поражений печени у больных муковисцидозом приобретает особую актуальность, так как ряд авторов указывают на обратимый характер (на фоне лечения) таких изменений, как жировой гепатоз и холестаза. Кроме того, в связи с увеличением продолжительности жизни больных муковисцидозом поражение печени становится важным клиническим проявлением, определяющим прогноз заболевания и качество жизни пациентов [5].

“Золотым стандартом” диагностики и определения степени выраженности фиброзных изменений при диффузных поражениях печени считается пункционная биоп-

сия печени с гистологическим исследованием материала. Однако метод является инвазивным, может вызывать ряд серьезных осложнений. В связи с имеющимися рисками и ограничениями биопсия печени не оправдана для динамического наблюдения у пациентов с муковисцидозом. Несмотря на высокую информативность морфологического метода, проведение с диагностической целью биопсии печени всем больным не может считаться оправданным. Из-за неравномерного поражения печени биопсия может недооценивать тяжесть поражений. Она показана в тех случаях, если имеются сомнения в диагнозе или для подтверждения данных перед проведением трансплантации печени [1, 5].

Вот почему в ежедневной практике должны использоваться неинвазивные методы, которые позволят не только выявить изменения печени, но и будут способны осуществлять динамическое наблюдение за фиброзным процессом. Среди неинвазивных методов особый интерес представляет ультразвуковая эластометрия – методика, которая дает возможность оценивать эластические свойства тканей при проведении обычного ультразвукового исследования путем измерения значений скорости сдвиговой волны (м/с) или модуля Юнга (кПа) в интересующих нас органах и тканях [6]. Отличительной чертой фиброзных изменений печени является повышение жесткости (снижение эластичности) ее ткани [7]. Данный факт регистрируют разные виды ультразвуковой эластометрии – транзиентная эластография, двумерная эластография сдвиговой волной, точечная эластография сдвиговой волной. При проведении двумерной эластографии сдвиговой волной мы получаем количественную информацию в виде цифровых значений скорости сдвиговой волны (или модуля Юнга) в районе интереса (цветовом окне), где разными цветами картируются участки с разными значениями скорости сдвиговой волны (или разными значениями модуля Юнга). Цвет в районе интереса определяют именно цифровые значения указанных параметров [6].

Эластография сдвиговой волной – ультразвуковая технология, которая может использоваться в комплексной оценке паренхимы печени при ее поражениях, даже когда проблематично дифференцировать

диффузную патологию в В-режиме. Это ультразвуковое направление активно изучается, в меньшей степени в детской практике [8]. Цель нашего исследования – оценка жесткости печени у детей, страдающих муковисцидозом, с использованием эластографии сдвиговой волной.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 232 ребенка, из них 200 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет (мальчиков – 97, девочек – 103) (контрольная группа) и 32 пациента с муковисцидозом в возрасте от 2 до 17 лет (мальчиков – 11, девочек – 21) (основная группа). При включении в контрольную группу практически здоровых детей учитывались следующие критерии:

- рост и вес каждого ребенка в интервале от 5-го до 95-го перцентиля возрастной нормы [9];

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

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

- отсутствие патологии печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и селезенки по данным ультразвукового исследования в серошкальном и доплерографических (цветовое доплеровское картирование, импульсно-волновая доплерография) режимах;

- спокойное поведение ребенка во время исследования.

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. Данная группа пациентов регулярно наблюдается в отделении пульмонологии ГБУЗ “Челябинская областная детская клиническая больница”. 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 шкале Швахмана–Брасфильда в модификации С.В. Рачинского и Н.И. Капранова, которая учитыва-

ет общую активность больного, состояние его питания и физического развития, клинические проявления болезни, а также результаты рентгенологического обследования [3].

Всем детям проводилось стандартное ультразвуковое исследование органов брюшной полости в режиме серой шкалы. Наряду со стандартным ультразвуковым исследованием использована двумерная эластография сдвиговой волной. Ультразвуковое исследование осуществлялось на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) широкополосным конвексным датчиком, работающим в диапазоне частот 1–6 МГц. Исследование выполнялось натощак. Эластометрию проводили сразу после стандартного осмотра органов брюшной полости и забрюшинного пространства на фоне спокойного дыхания, у детей старшего возраста – во время задержки дыхания не более 10 с или во время неглубокого вдоха. Положение пациента на спине либо на животе. Доступы – субкостальный, инттеркостальный, эпигастральный и дорсальный. Датчик располагали перпендикулярно поверхности тела с минимальным мануальным давлением. Измерения проводились в участках, свободных от сосудистых структур, устанавливая зону опроса на глубине 3–5 см от капсулы, в разных сегментах правой и левой долей печени (с учетом литературных данных, свидетельствующих об отсутствии достоверных различий между жесткостью правой и левой долей [7, 10]). 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 (E<sub>mean</sub>) (кПа), по результатам которых рассчитывалось среднее арифметическое значение E<sub>mean</sub>. Примеры оценки жесткости печени у пациентов обеих групп представлены на рис. 1 и 2.

В отношении всех пациентов было получено письменное информированное согласие законных представителей. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской

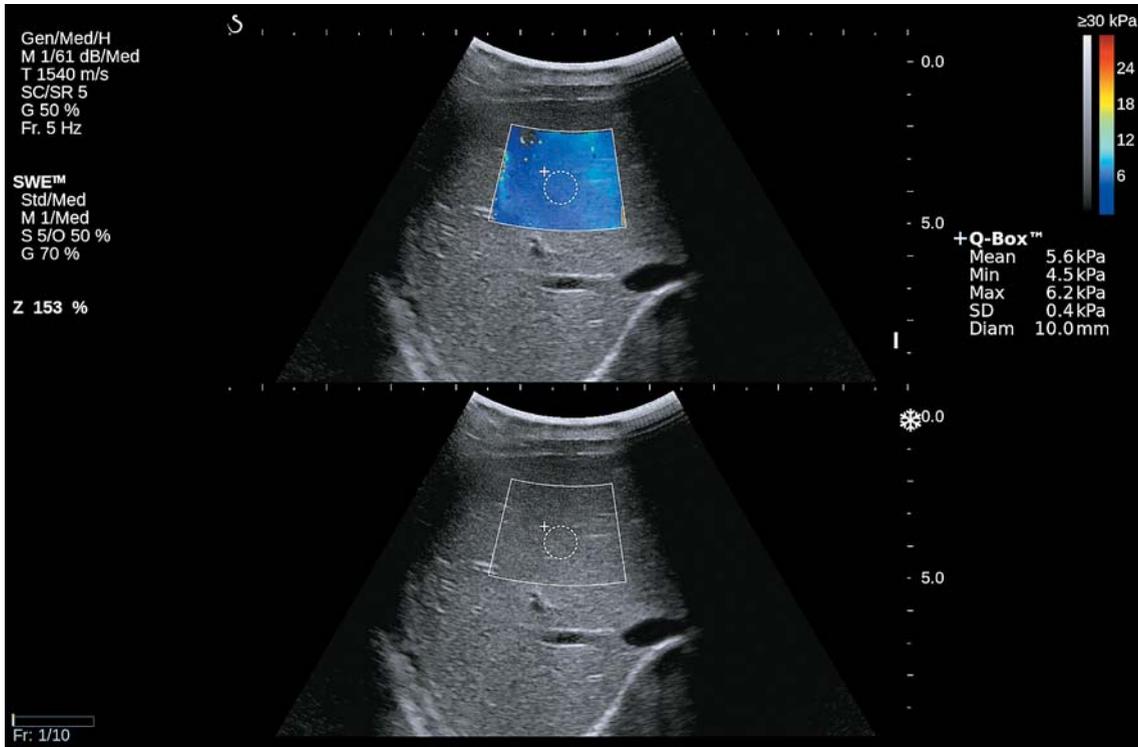


Рис. 1. Пример оценки жесткости печени у практически здорового ребенка: В-режим и режим двумерной эластографии сдвиговой волной. Результаты одного из 10 замеров. E<sub>mean</sub> = 5,6 кПа.



Рис. 2. Пример оценки жесткости печени у ребенка с муковисцидозом: В-режим и режим двумерной эластографии сдвиговой волной. Результаты одного из 10 замеров. E<sub>mean</sub> = 29,2 кПа.

Федерации и локальным этическим комитетом ГБУЗ “Челябинская областная детская клиническая больница”. Биопсия печени не была включена в алгоритм обследования пациентов с муковисцидозом.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете IBM SPSS Statistics 19. 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),  $\sigma$  (стандартное отклонение), медианы (50-й перцентиль), 25–75-го перцентилей и минимального и максимального значений. Сравнение количественных параметров проводилось с использованием критерия Манна–Уитни, качественных – точного критерия Фишера. Достоверными считались различия при значениях  $P \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При стандартном ультразвуковом исследовании у детей контрольной группы изменений печени, селезенки и желчного пузыря выявлено не было. В группе детей с муковисцидозом увеличение размеров печени определялось у подавляющего большинства детей (31 (96,9%) пациент) ( $P < 0,000$ ),

увеличение селезенки – у 10 (31,3%) пациентов ( $P < 0,000$ ). У 13 (40,6%) детей определялись изменения желчного пузыря в виде утолщения стенки более 4 мм либо уменьшения размеров органа ( $P < 0,000$ ).

Значения жесткости паренхимы печени в исследуемых группах и подгруппах представлены в табл. 1 и 2. При сравнении группы пациентов с муковисцидозом и контрольной группы получены достоверные различия значений модуля Юнга ( $E_{mean}$ ) ( $P < 0,001$ ). В группе пациентов с муковисцидозом лишь 9 (28,1%) детей имели значения модуля Юнга, не превышающие таковые у практически здоровых детей (максимальное значение  $E_{mean}$  в контрольной группе – 6,30 кПа). Кроме того, анализ полученных данных показал, что более выраженные изменения модуля Юнга характерны для детей, у которых течение муковисцидоза признано тяжелым ( $P < 0,002$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Возможности двумерной эластографии сдвиговой волной (Aixplorer, Supersonic Imagine, Франция) в оценке фиброза печени у детей с хроническими заболеваниями печени изучены в исследовании S. Franchi-Abella et al. (2016) [10]. Исследование включало две группы детей: контрольную груп-

**Таблица 1.** Жесткость ( $E_{mean}$ , кПа) паренхимы печени у детей в исследуемых группах

Группы	$M \pm m$	$\sigma$	Медиана	25–75-й перцентили	Минимальное – максимальное значения
Контрольная группа (n = 200)	5,01 ± 0,03	0,49	5,00	4,70–5,38	3,00–6,30
Муковисцидоз (n = 32)	7,11 ± 0,44	2,48	6,50	5,62–7,52	4,30–16,90

*Примечание:* при сравнении двух групп  $P < 0,001$ .

**Таблица 2.** Жесткость ( $E_{mean}$ , кПа) паренхимы печени у детей с муковисцидозом с различной тяжестью течения заболевания (n = 32)

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

*Примечание:* при сравнении двух подгрупп  $P < 0,002$ .

пу ( $n = 51$ ) в возрасте от 0 до 15 лет и группу детей с заболеваниями печени ( $n = 45$ ) в возрасте от 1 мес до 17 лет. Причем всем 45 пациентам с заболеваниями печени проведена гистологическая оценка степени фиброза по METAVIR. Показаниями к биопсии печени явились: состояние после трансплантации печени (18 пациентов, из них 10 детей в периоде менее 45 дней после трансплантации, 8 детей в периоде более 45 дней после трансплантации), билиарная атрезия (11 пациентов), неуточненный холестаз (8 пациентов), другие причины (8 пациентов, из них 3 ребенка с каверноматозом воротной вены, 2 – с прогрессирующим семейным внутривенным холестазом, 2 – со склерозирующим холангитом, 1 – с острым лейкозом). Пациентов с муковисцидозом в данной группе детей не было. Измерения жесткости печени проводились в положении лежа на спине, при использовании межреберного и эпигастрального доступов, в правой и левой долях печени, конвексным и линейным датчиками. Доля успешных измерений составила 100% (включая новорожденных). Значения жесткости печени были значительно выше при использовании конвексного датчика SC6, чем при использовании линейного датчика SL15-4 ( $6,94 \pm 1,42$  кПа против  $5,96 \pm 1,31$  кПа ( $M \pm \sigma$ ),  $P = 0,006$ ) (данные по группе контроля). Не было установлено гендерных различий жесткости, а также влияния зоны измерения или респираторного статуса на значения показателей жесткости печени [10].

Важно, что степень фиброза по METAVIR у 88,5–96,8% пациентов была классифицирована правильно. Исследователи указывают на высокую диагностическую точность для дифференциации неизменной печеночной ткани (F0) от стадий F1–F2 по METAVIR с AUC (площадь под кривой) 0,93 (95%-й доверительный интервал (ДИ) – 0,86–0,99) при пороговом значении 7,898 кПа (чувствительность – 85,2%, специфичность – 97,1%); для дифференциации степени фиброза  $\geq F2$  по METAVIR с AUC 0,98 (95%-й ДИ – 0,95–1,00) при пороговом значении 12,143 кПа (чувствительность – 86,0%, специфичность – 97,1%); для дифференциации степени фиброза  $\geq F3$  по METAVIR с AUC 0,97 (95%-й ДИ – 0,94–1,00) при пороговом значении

17,602 кПа (чувствительность – 78,6%, специфичность – 98,7%); для дифференциации степени фиброза  $\geq F4$  по METAVIR с AUC 0,98 (95%-й ДИ – 0,95–1,00) при пороговом значении 23,48 кПа (чувствительность – 85,7%, специфичность – 97,7%) (показатели приведены без учета типа датчика на основании анализа всех измерений) [10].

Другая исследовательская группа (O. Tutar et al. (2014) [11]) также изучала диагностические возможности двумерной эластографии сдвиговой волной (Aixplorer, Supersonic Imagine, Франция) у 76 пациентов с хроническими заболеваниями печени и 50 практически здоровых детей в возрасте от 4 мес до 17 лет. Основная группа пациентов включала детей с болезнями накопления (11), неалкогольным стеатогепатитом (13), болезнью Вильсона (7), муковисцидозом (4), атрезией желчевыводящих путей (4), врожденным фиброзом печени (3), склерозирующим холангитом (2), хроническим вирусным гепатитом (4), портальным тромбозом (1), тирозинемией (3), аутоиммунным гепатитом (9), криптогенным циррозом (7), диагностированным фиброзом печени (7) и синдромом Швахмана–Даймонда (1). Всем 76 пациентам основной группы проведена пункционная биопсия. Значения модуля Юнга измерялись в правой доле печени конвексным датчиком. Исследование показало, что средние значения жесткости у детей с фиброзными изменениями степеней F1, F2, F3 и F4 по Brunt были достоверно выше, чем в контрольной группе ( $P < 0,001$  для всех сравнений). Для диагностики фиброза печени при использовании порогового значения 10,6 кПа AUC составила 95,2% (95%-й ДИ – 92,1–99,5%), чувствительность – 91,5%, специфичность – 94,0%, прогностическая ценность положительного теста – 93,1%, прогностическая ценность отрицательного теста – 92,6% [11].

Таким образом, проведенные исследования показали высокий потенциал и диагностическую эффективность метода двумерной эластографии сдвиговой волной в диагностике фиброза печени в педиатрической популяции.

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. Впервые в 2009 г. P. Witters et al. [12] исследовали возможности транзистентной эластографии среди 66 детей с муковисцидозом, сравнивая с контрольной группой, состоящей из 59 человек (98-й перцентиль (или  $M + 2\sigma$ ) для детей младше 12 лет составил 5,63 кПа, 12 лет и старше – 6,50 кПа). В нашем исследовании как порог было использовано максимальное значение контрольной группы – 6,30 кПа (при медиане 5,00 кПа). В работе P. Witters et al. [12] для пациентов с муковисцидозом учитывались клинические проявления в виде гепатоспленомегалии и изменения биохимических показателей. Лишь у одного пациента проведена биопсия печени. В результате исследования отмечено повышение показателей жесткости у больных с клиническими (пальпируемая 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 ( $8,19 \pm 5,96$  кПа ( $n = 23$ ) против  $4,27 \pm 0,94$  кПа ( $n = 41$ ),  $P = 0,0001$ ) признаками поражения печени. Среднее значение жесткости печени у детей с муковисцидозом составило  $5,63 \pm 4,02$  кПа [12]. 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. В обоих исследованиях стадия фиброза печени при пункционной биопсии оценена не была.

L. Monti et al. [13] в 2012 г. оценили возможности точечной эластографии сдвиговой волной в группе из 75 детей с муковисцидозом. У каждого пациента были проведены 10 измерений скорости сдвиговой волны в правой доле печени с последующим усреднением. Пациентов также оценивали с помощью стандартных диагностических инструментов (ультразвуковое исследование, биохимические показатели и фиброгастроуденоскопия). Биопсия печени пациентам не проводилась. В результате установлено, что медиана скорости сдвиговой

волны была значительно выше у пациентов с клиническими, биохимическими и ультразвуковыми признаками поражения печени, чем у пациентов с их отсутствием. Значения скорости увеличивались по мере нарастания признаков декомпенсации портальной гипертензии. Медиана у больных с портальной гипертензией, спленомегалией и варикозным расширением вен пищевода составила 1,30, 1,54 и 1,63 м/с соответственно ( $P < 0,001$ ) [13].

Исследование T. Canas et al. (2015) [14] включало 72 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 9 мес до 18 лет. Всем пациентам проводилось обычное ультразвуковое исследование. Затем при использовании точечной эластографии сдвиговой волной осуществлялась оценка жесткости печени и селезенки конвексным датчиком. Биопсия печени пациентам также не проводилась. Измерения выполнялись в положении лежа на спине межреберным доступом и в подреберье. Проводилось 5 замеров скорости сдвиговой волны в правой и левой долях печени и селезенке. Полученные результаты были сопоставлены с результатами контрольной группы ( $n = 60$ ). В группе здоровых детей не было статистически значимых различий скорости сдвиговой волны между правой и левой долями печени. У детей, страдающих муковисцидозом, показатели были выше в левой доле печени по сравнению с правой – 1,29 против 1,22 см/с ( $P = 0,019$ ). При точечной эластографии сдвиговой волной было выявлено достоверное увеличение скорости сдвиговой волны у пациентов с муковисцидозом 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 [2]. Установлено пороговое значение скорости сдвиговой волны для диагностики муковисцидоз-ассоциированного заболевания печени – 1,27 см/с (измерение в правой доле печени) с чувствительностью 56,5%, специфичностью 90,5%,  $AUC$  0,746. Оценка жесткости в левой доле печени оказалась диагностически незначимой ( $AUC - 0,529$ ) [14].

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.

Единого мнения по выбору зоны проведения измерений нет. В исследовании В.Н. Диомидовой, О.В. Петровой (2013) [15] (Aixplorer, Supersonic Imagine, Франция) значения Emean у здоровых лиц в возрастной группе 18–60 лет в проекции VIII сегмента имели достоверно большие значения ( $P < 0,05$ ) при сравнении с остальными сегментами. В работе С.О. Marginean, С. Marginean (2012) [16] изучены показатели жесткости паренхимы печени по сегментам методом точечной эластографии сдвиговой волной (Acuson S 2000, Siemens, Германия). У здоровых детей в возрасте до 18 лет в I сегменте показатели были достоверно ниже по сравнению с показателями в VIII сегменте печени ( $P = 0,0216$ ). Z. Huang et al. (2014) [17], изучая показатели жесткости печени (Aixplorer, Supersonic Imagine, Франция) у 509 здоровых взрослых добровольцев, установили, что в V сегменте доля успешных измерений составила 100% на фоне самых низких значений коэффициента вариации (8%). Особенности детского возраста предполагают возможность проведения измерений как правой, так и левой долей печени, что связано с меньшей пульсацией аорты, небольшой толщиной передней брюшной стенки и малой выраженностью подкожной жировой клетчатки. Это подтверждается результатами исследований Е.В. Феоктистовой и соавт. (2013) [7], где при использовании точечной эластографии сдвиговой волной (Acuson S 2000, Siemens, Германия) показатели скорости сдвиговой волны в левой доле, даже измеренные линейным датчиком, представляют собой однородную репрезентативную выборку, не имеющую статистических отличий от правой доли.

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. Также отмечено, что более выраженное изменение показателей жесткости печени характерно для детей с тяжелым течением заболевания.

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 Emean в контрольной группе – 6,30 кПа). У пациентов с муковисцидозом значения модуля Юнга были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (медиана Emean – 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 Emean – 5,90 и 7,30 кПа, интерквартильный размах – 5,20–6,75 и 6,20–10,70 кПа соответственно) ( $P < 0,002$ ). Учитывая неинвазивность метода, ультразвуковая эластометрия может использоваться в комплексной оценке поражения печени, а также для осуществления динамического мониторинга.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капранов Н.И., Радионович А.М., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения // Клиницист. 2006. № 4. С. 42–51.
2. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease // J. Cyst. Fibros. 2011. V. 10. Suppl. 2. P. S29–S36. Doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 104 с.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе // Лечебное дело. 2010. № 2. С. 12–17.

5. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Ашерова И.К., Воронкова А.Ю. Поражение желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы при муковисцидозе // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2012. Т. 91. № 4. С. 106–115.
6. Митьков В.В., Митькова М.Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 2. С. 94–108.
7. Феоктистова Е.В., Пыков М.И., Амосова А.А., Тарасов М.А., Дубровин М.М. Применение ARFI-эластографии для оценки жесткости печени у детей различных возрастных групп // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. № 6. С. 46–55.
8. Пыков М.И., Кузьмина Н.Е., Кинзерский А.Ю. Изучение нормальных показателей жесткости печени у детей с использованием метода эластометрии сдвиговой волной // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2017. № 4. С. 63–69.
9. Педиатрия. Национальное руководство. Т. 1 / Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
10. Franchi-Abella S., Corno L., Gonzales E., Antoni G., Fabre M., Ducot B., Pariente D., Gennisson J.L., Tanter M., Correas J.M. 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 // Radiology. 2016. V. 278. No. 2. P. 554–562. Doi: 10.1148/radiol.2015142815.
11. Tutar O., Beser O.F., Adaletli I., Tunc N., Gulcu D., Kantarci F., Mihmanli I., Cokugras F.C., Kutlu T., Ozbay G., Erkan T. Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014. V. 58. No. 6. P. 750–755. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000329.
12. Witters P., De Boeck K., Dupont L., Proesmans M., Vermeulen F., Servaes R., Verslype C., Laleman W., Nevens F., Hoffman I., Cassiman D. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease // J. Cyst. Fibros. 2009. V. 8. No. 6. P. 392–399. Doi: 10.1016/j.jcf.2009.08.001.
13. Monti L., Manco M., Lo Zupone C., Latini A., D'Andrea M.L., Alghisi F., Lucidi V., Toma P., Bonomo L. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children // Radiol. Med. 2012. V. 117. No. 8. P. 1408–1418. Doi: 10.1007/s11547-012-0874-y.
14. Canas T., Macia A., Munoz-Codoceo R.A., Fontanilla T., Gonzalez-Rios P., Miralles M., Gomez-Mardones G. Hepatic and splenic Acoustic Radiation Force Impulse shear wave velocity elastography in children with liver disease associated with cystic fibrosis // Biomed Res. Int. 2015. Article ID 517369. Doi: 10.1155/2015/517369.
15. Диомидова В.Н., Петрова О.В. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзитной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. № 5. С. 17–23.
16. Marginean C.O., Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience // Eur. J. Radiol. 2012. V. 18. No. 8. P. e870–e874. Doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.014.
17. Huang Z., Zheng J., Zeng J., Wang X., Wu T., Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method // Ultrasound Med. Biol. 2014. V. 40. No. 11. P. 2549–1955. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.008.

## REFERENCES

1. Kapranov N.I., Radionovich A.M., Kashirskaya N.Yu., Tolstova V.D. Cystic fibrosis: current aspects of diagnosis and treatment // Clinician. 2006. No. 4. P. 42–51. (Article in Russian)
2. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease // J. Cyst. Fibros. 2011. V. 10. Suppl. 2. P. S29–S36. Doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.
3. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Tolstova V.D. Cystic fibrosis. Early diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 104 p. (Book in Russian)
4. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. Improvement of medical and social help organization for cystic fibrosis patients in the modern period in Russia // Journal of General Medicine. 2010. No. 2. P. 12–17. (Article in Russian)
5. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kusova Z.A., Asherova I.K., Voronkov A.Yu. Multifunction of gastro-intestinal tract and hepatobiliary system in cystic fibrosis // Peditria. Named after G.N. Speransky. 2012. V. 91. No. 4. P. 106–115. (Article in Russian)
6. Mitkov V.V., Mitkova M.D. Ultrasound shear wave elastography // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2015. No. 2. P. 94–108. (Article in Russian)
7. Feoktistova E.V., Pykov M.I., Amosova A.A., Tarasov M.A., Dubrovин M.M. ARFI-elastography in liver stiffness assessment in healthy children of different age // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2013. No. 6. P. 46–55. (Article in Russian)
8. Pykov M.I., Kuzmina N.E., Kinzersky A.Yu. Study of normal liver stiffness parameters in children using the Ultrasound Shear Wave Elastography // Peditria. Named after G.N. Speransky. 2017. No. 4. P. 63–69. (Article in Russian)
9. Pediatrics. V. 1 / Ed. by A.A. Baranov. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 1024 p. (Book in Russian)
10. Franchi-Abella S., Corno L., Gonzales E., Antoni G., Fabre M., Ducot B., Pariente D., Gennisson J.L., Tanter M., Correas J.M. 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 // Radiology. 2016. V. 278. No. 2. P. 554–562. Doi: 10.1148/radiol.2015142815.
11. Tutar O., Beser O.F., Adaletli I., Tunc N., Gulcu D., Kantarci F., Mihmanli I., Cokugras F.C., Kutlu T., Ozbay G., Erkan T. Shear wave elastography in the

- evaluation of liver fibrosis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. V. 58. No. 6. P. 750–755. Doi:10.1097/MPG.0000000000000329.
12. Witters P., De Boeck K., Dupont L., Proesmans M., Vermeulen F., Servaes R., Verslype C., Laleman W., Nevens F., Hoffman I., Cassiman D. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease // *J. Cyst. Fibros.* 2009. V. 8. No. 6. P. 392–399. Doi: 10.1016/j.jcf.2009.08.001.
  13. Monti L., Manco M., Lo Zupone C., Latini A., D'Andrea M.L., Alghisi F., Lucidi V., Toma P., Bonomo L. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children // *Radiol. Med.* 2012. V. 117. No. 8. P. 1408–1418. Doi: 10.1007/s11547-012-0874-y.
  14. Canas T., Macia A., Munoz-Codoceo R.A., Fontanilla T., Gonzalez-Rios P., Miralles M., Gomez-Mardones G. Hepatic and splenic Acoustic Radiation Force Impulse shear wave velocity elastography in children with liver disease associated with cystic fibrosis // *Biomed Res. Int.* 2015. Article ID 517369. Doi: 10.1155/2015/517369.
  15. Diomidova V.N., Petrova O.V. Comparative analysis of shear wave elastography and transient elastography in diagnosis of diffuse liver disease // *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2013. No. 5. P. 17–23. (Article in Russian).
  16. Marginean C.O., Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience // *Eur. J. Radiol.* 2012. V. 18. No. 8. P. e870–e874. Doi: 10.1016/j.ejrad.2012.04.014.
  17. Huang Z., Zheng J., Zeng J., Wang X., Wu T., Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method // *Ultrasound Med. Biol.* 2014. V. 40. No. 11. P. 2549–1955. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.008.

## ***Shear wave elastography assessment of liver stiffness in children with cystic fibrosis***

M.I. Pykov<sup>1</sup>, N.E. Kuzmina<sup>2</sup>, A.Yu. Kinzersky<sup>3</sup>, I.P. Karimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk

<sup>3</sup> Professor Kinzersky Clinic, Chelyabinsk

*M.I. Pykov – M.D., Ph.D., Professor, Director, Division of Pediatric Radiology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow. N.E. Kuzmina – M.D., Head of Ultrasound Diagnostics Department, Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk. A.Yu. Kinzersky – M.D., Ph.D., Professor, Director and Consultant, Professor Kinzersky Clinic, Chelyabinsk. I.P. Karimova – M.D., Ph.D., Head of Department of Pulmonology, Chelyabinsk Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk.*

*Ultrasound elastography was done to 200 children without liver pathology in age from 3 to 18 years (control group) and 32 children with cystic fibrosis in age from 2 to 17 years (study group). Disease in 17 (53.1%) children with cystic fibrosis was regarded as moderate (the first subgroup) and in 15 (46.9%) children – as severe (the second subgroup) (assessment of disease severity was conducted on a scale of Shwachman–Brasfield in the modification of S.V. Rachinsky and N.I. Kapranov). All patients underwent gray-scale liver ultrasound examination, which was supplemented by two-dimensional shear wave elastography (Aixplorer, Supersonic Imagine, France) using a broadband convex probe (1–6 MHz). The values of Young modulus were measured 10 times in different segments of the right and left liver lobes with subsequent averaging. In patients with cystic fibrosis only 9 (28.1%) children had Young modulus values not exceeding those in healthy children (as threshold maximum value of Emean in the control group (6.30 kPa) was used). In patients with cystic fibrosis values of Young modulus were significantly higher than in control group (Emean median – 6.50 and 5.00 kPa, interquartile range – 5.62–7.52 and 4.70–5.38 kPa, respectively) (P < 0.001). In the subgroup with moderate cystic fibrosis Young modulus values were significantly lower compared with the subgroup with severe cystic fibrosis (Emean median – 5.90 and 7.30 kPa, interquartile range – 5.20–6.75 and 6.20–10.70 kPa, respectively) (P < 0.002). Ultrasound elastography as the non-invasive technology may be used in multiparametric liver assessment in patients with cystic fibrosis, as well as for this patients follow-up.*

**Key words:** *ultrasound elastography, shear wave elastography, stiffness, Young modulus, cystic fibrosis, fibrosis, liver, children.*