

ЭЛАСТОГРАФИЯ ПЕЧЕНИ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.Г. Горячева, М.Я. Котив, Н.А. Ефремова, М.А. Пономарева, Л.М. Тепа
НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург

Liver elastography in children practice

L.G. Goryacheva, M.Y. Kotiv, N.A. Efremova, M.A. Ponomareva, L.M. Tepa
Research Institute of Children Infection, Saint-Petersburg

Резюме. Проанализированы результаты эластографии у 77 пациентов с хроническими диффузными поражениями печени, среди которых: вирусные гепатиты В, С, D – 50, аутоиммунные – 16, обменные заболевания – 6, неонатальные гепатиты – 5 человек. Степень фиброза оценивалась по шкале METAVIR. У больных вирусным гепатитом В и С со средней длительностью болезни $9,8 \pm 0,7$ лет отмечалась минимальная степень фиброза (F0-1) и низкая цитолитическая активность; вирусным гепатитом D – F2, при уровне гиперферментемии до 4–5 норм, и анамнезе заболевания – $10,3 \pm 1,8$ лет. Признаки умеренного фиброза (F2) у пациентов с метаболическими поражениями печени формировались к $11,6 \pm 0,8$ годам. При аутоиммунных гепатитах отмечена выраженная степень фиброза (F3) с длительностью заболевания $5,6 \pm 0,5$ лет и показателях АлАТ до 3 норм. Неонатальные гепатиты с анамнезом заболевания $0,9 \pm 0,3$ года, характеризовались максимально высокими показателями цитолиза и развитием фиброза (F3-4) в 80 % случаев.

Ключевые слова: дети, фиброз печени, эластография, хронический гепатит.

Введение

Диагностика и лечение хронических диффузных заболеваний печени представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. В результате прогрессирования патологического процесса развиваются последовательные стадии фиброза, нередко с формированием цирроза печени, риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2, 5, 6]. Вот почему высокую степень фиброза печени рассматривают как главный достоверный фактор неблагоприятного исхода заболевания. Кроме того, уровень прогрессирования фиброза, мониторингирование данного параметра до и после проведения терапии служит критерием эффективности лечения.

Фиброз печени связан с дисбалансом между процессами синтеза и деградации компонентов состава экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ). При выраженных стадиях фиброза печень содержит примерно в 6 раз больше ЭКМ, чем в норме, включая коллаген I, III,

Abstract. We analysed results of elastography of 77 patients with chronic liver diffus lesions including: viruses hepatitis B, C, D – 50, autoimmune – 16, metabolic disease – 6, neonatal hepatitis – 5 persons. Fibrosis stage was assessed on METAVIR scail. For patients with viruses hepatitis B, C with an average duration of disease $9,8 \pm 0,7$ years, a minimum fibrosis stage (F0-1) and low cytolytic activity were indicated. Patients with viruses hepatitis D were characterised by F2 fibrosis stage at the level of hyperenzemia to 4-5 rate, and history of the disease – $10,3 \pm 1,8$ years. Patients with metabolic liver damage showed signs of moderate fibrosis at $10,3 \pm 1,8$ years. Heavy fibrosis was marked in autoimmune hepatitis with duration of disease 5 years and indicators of ALT to 3 rate. Neonatal hepatitis were characterised by the highest level of cytolysis and by development of fibrosis in 80 % of cases with $0,9 \pm 0,3$ year history of the disease.

Key words: children, fibros liver, elastography, chronic hepatitis.

IV типов, фибронектин, ундулин, эластин, протеогликаны.

Основной продуцент ЭКМ – звездчатые клетки (ЗК), которые в результате хронического повреждения печеночной ткани активируются и/или дифференцируются в миофибробластоподобные клетки, приобретая фиброгенные свойства, и мигрируют из пространств Диссе в место поражения, секретировав при этом большое количество ЭКМ и регулируя деградацию молекул ЭКМ. Активация ЗК в фиброгенные миофибробласты происходит под воздействием медиаторов воспаления. Вместе с тем, цитокины, секретируемые активированными ЗК, в свою очередь, способны поддерживать их активность. Таким образом, возникает ситуация, когда клетки воспаления и клетки, ответственные за фиброгенез, стимулируют друг друга.

В результате расширения пространств Диссе, заполненных коллагеновыми волокнами, возникает блок току крови, поступающей по системе воротной вены, развивается синдром порталь-

ной гипертензии и включаются функциональные порто-кавальные шунты. При прогрессировании вышеописанных изменений формируется цирроз печени и его классические морфологические признаки: широкие фиброзные поля, нарушение архитектоники органа и наличие регенераторных узлов [7, 8].

По данным Б.С. Каганова, С.В. Готье, наиболее часто цирроз печени (ЦП) у детей развивается вследствие аномалий желчных протоков в 75,6% случаев, α 1-антитрипсиновой недостаточности (63,6%), аутоиммунного гепатита (АИГ) (75,7%), хронического гепатита D (73,8%), болезни Вильсона – Коновалова (БВК) (52,7%), при среднем возрасте пациентов на момент обследования $9,7 \pm 4,3$ лет [4].

У больных хроническими гепатитами (ХГ), вызванными HBV- и HCV-инфекцией, ЦП формируется относительно редко. Так, в детской практике, при ХГ В он регистрируется в 5% случаев (через 10-11 лет от предполагаемого инфицирования), при ХГ С – в 1%. Вместе с тем, при ХГ D формирование ЦП происходит значительно быстрее: через 5 лет после HDV-суперинфекции симптомы ЦП выявляются у 20%, через десятилетний период – у 65%, через 14 лет – у 74% детей [4].

Наиболее неблагоприятным течением с быстрым формированием цирроза печени характеризуется АИГ. Так, в течение первых двух лет после начала заболевания ЦП диагностируют у 52% пациентов, к 9 годам от начала заболевания этот показатель достигает 75% [1]. При БВК к подростковому периоду течение хронического гепатита усугубляется формированием ЦП. В среднем, цирроз у таких больных развивается в возрасте $10,6 \pm 2,6$ лет [3]. Вот почему так важны разработки в области ранней диагностики фиброза.

«Золотым стандартом» в диагностике хронических заболеваний печени принято считать пункционную биопсию печени (ПБП), которая до недавнего времени являлась единственным методом исследования, позволяющим адекватно оценить степень поражения печени. Несмотря на высокую достоверность результатов, проведение ПБП имеет ряд ограничений в детской практике и риск развития осложнений. Также одна из частых причин отказа родителей от данной процедуры – проведение биопсии печени у детей на фоне наркоза.

В последние годы активно ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза в нескольких направлениях.

Эластография, проводимая с помощью аппарата «Фиброскан» («Echosens», Франция), позволяет получить количественную оценку эластичности для диагностики фиброза и цирроза у больных с любыми заболеваниями печени.

Принцип методики заключается в использовании колебаний низкой частоты, генерируемых

ультразвуковым преобразовательным датчиком, которые передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны. Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани составляет в среднем 6 см^3 , что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени [9, 10].

Простота, дешевизна, информативность на любой стадии фиброза, возможность проследить за динамикой процесса, удобство применения как скрининг-метода для пациентов из групп риска, возможность использования в амбулаторных условиях – основные преимущества данной методики перед биопсией печени.

Цель исследования

Определить степень фиброза печени у детей при различных нозологических формах в зависимости от длительности и активности процесса.

Материалы и методы

Обследовано 77 детей с хроническими поражениями печени различной этиологии, из них с вирусными гепатитами – 50 чел. (ХГ С – 33, ХГ В – 14, ХГ D – 3), с АИГ – 16, с обменными заболеваниями – 6 (муковисцидозом – 3, болезнью Вильсона – Коновалова – 3) и с неонатальным гепатитом – 5 (рис. 1).

Наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием, для установления степени фиброза использован новый неинвазивный инструментальный метод – эластография печени аппаратом «Fibroscan» («Echosens», Франция). Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR. Методика исследования: выбирается участок печени, свободный от сосудистых структур, диаметром более 5 мм, однородной структуры. Зона фокусировки датчика 25–65 мм от поверхности кожи. После установки датчика выполняется 10 достоверных замеров, по результатам которых программой вычисляется средняя величина эластичности печени. Полученный результат выражается в килопаскалях (кПа), что позволяет определить стадию фиброза печени (по шкале METAVIR).

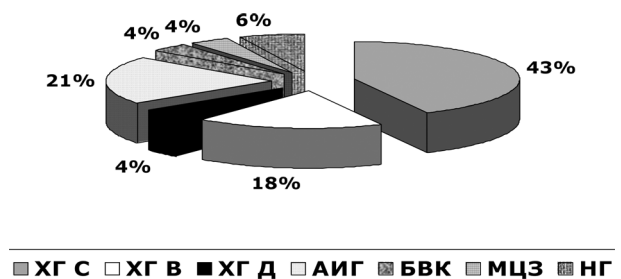


Рис. 1. Нозологическая структура поражений печени

Результаты исследования

По данным проведения эластографии (табл. 1, рис. 2), из 33 пациентов с ХГ С у 29 (87,8%) отсутствовали признаки фиброза (F0). У 3 (9,1%) детей был диагностирован минимальный фиброз (F1) и у 1 (3,1%) ребенка — умеренный фиброз (F2). При среднем возрасте пациентов $12,7 \pm 0,43$ лет длительность заболевания составила $8,68 \pm 0,39$ лет, при этом 42,3% пациентов имели длительность заболевания ≥ 10 лет. Средний показатель эластичности ткани печени — $4,6 \pm 0,3$ килопаскалей (кПа). Биохимические показатели при ХГ С не превышали нормальных значений (см. табл.1). Из 25 (75,8%) пациентов с репликацией вируса у 5 (20,0%) имела место низкая вирусная нагрузка, у 8 (32,0%) — средняя и у 12 (48,0%) — высокая. Средняя вирусная нагрузка составила — $2,5 \pm 0,4$ млн МЕ/мл. У 2 из 4 детей с выявленным фиброзом (F1 и F2) количество HCV было ниже 200 тыс. МЕ/мл. По данным нашего исследования, 1в генотип регистрировался одинаково часто у больных с фиброзом и без фиброза печени (соответственно в 50,0% и 44,0% случаев).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели при хронических гепатитах вирусной этиологии

Показатели	ХГ С	ХГ В	ХГ D
Количество больных (n)	33	14	3
Возраст (в годах)	$12,7 \pm 0,4$	$15,3 \pm 0,6$	$10,3 \pm 1,8$
Длительность болезни (в годах)	$8,9 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,7$	$10,3 \pm 1,8$
Фиброз (кПа)	$4,7 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,5$	$6,5 \pm 1,0$
АлАТ (ед/л)	$51,9 \pm 1,3$	$57,9 \pm 2,2$	$225,3 \pm 10,9$
АсАТ (ед/л)	$55,8 \pm 1,38$	$35,7 \pm 1,1$	$157,3 \pm 6,8$
Билирубин (мкмоль/л)	$18,7 \pm 0,7$	$14,9 \pm 1,0$	$10,5 \pm 1,3$
ЩФ (ед/л)	$431,5 \pm 2,9$	$517,2 \pm 5,4$	$523,8 \pm 6,9$
γ -глобулины (%)	$17,4 \pm 0,3$	$18,3 \pm 0,3$	$32,4 \pm 1,9$

У пациентов с ХГ В при увеличении средней длительности заболевания до $9,3 \pm 0,7$ лет показатель эластографии был несколько выше — $5,9 \pm 0,5$ кПа, что соответствует F1 (см. табл. 1). Однако из 14 пациентов у 2 чел. (14,3%) с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем был диагностирован выраженный фиброз (F2) и гиперферментемия до 2 норм (см. рис. 2). Вместе с тем, фиброз отсутствовал у 11 чел. (78,6%), у 1 (7,1%) был зарегистрирован минимальный фиброз (F1).

У детей с ХГ В отмечалось незначительное повышение щелочной фосфатазы до $517,2 \pm 5,4$ (при норме до 483,0 ед/л) при средних нормальных значениях остальных показателей (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин). Репликация HBV определялась у 9 пациентов из 14 (64,3%), причем низкая, средняя и высокая вирусная нагрузка регистрировалась с одинаковой частотой.

Течение ХГ D, как видно из данных таблицы 1 и рисунка 2, характеризовалось следующими показателями: продолжительность заболевания в результате перинатального инфицирования составила $10,3 \pm 1,8$ лет, эластичность печени — $6,5 \pm 1,0$ кПа (F1). Показатели стадии фиброза в данной группе распределились в равных соотношениях между F0, F1 и F2. При биохимическом обследовании обращала на себя внимание гиперферментемия от $157,3 \pm 6,8$ до $225,3 \pm 10,9$ ед/л при минимальном увеличении щелочной фосфатазы. Также было выявлено значительное увеличение γ -глобулинов до $31,1 \pm 2,3$ %. Репликация HDV с сероконверсией по HBV-инфекции наблюдалась у пациентки с максимальным значением эластографии, однако срок болезни у нее был самый продолжительный — 16 лет. Обнаружение одновременной активности HBV- и HDV-инфекции в реакции ПЦР с HbeAg-емией выявлено у 2 других детей.

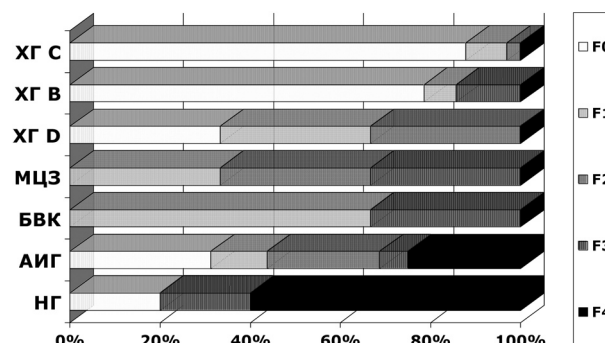


Рис. 2. Распределение выраженности степени фиброза печени при хронических гепатитах различной этиологии (n/%)

Группа больных с обменными заболеваниями была малочисленной, но все они имели признаки фиброза. Так, у 3 больных муковисцидозом с длительностью течения $13,0 \pm 1,2$ лет средний результат эластографии печени составил $7,9 \pm 0,8$ кПа (F2). Распределение их по степени выраженности фиброза печени было следующим: F1, F2 и F3 (см. рис. 2). Активность печеночных ферментов в данной группе превышала нормальные значения лишь на 20% ($61,0 \pm 5,6$ ед/л). Пациенты с болезнью Вильсона — Коновалова к $10,3 \pm 1,6$ годам имели средний показатель эластографии — $7,7 \pm 1,6$ кПа. Активность трансаминаз, преимущественно за счет АлАТ, не превышала 2-2,5 норм (табл. 2).

Характеристика больных с хроническими поражениями печени

Показатели	АИГ	МЦЗ	БВК	НГ
Количество (n)	16	3	3	5
Возраст (в годах)	12,7±0,5	13,0±1,2	10,3±1,6	0,9±0,3
Длительность болезни (в годах)	5,6±0,6	13,0±1,2	10,3±1,6	0,9±0,3
Фиброз (кПа)	10,1±0,7	7,9±0,8	7,7±1,0	15,5±1,4
АлАТ (ед/л)	91,1±2,2	61,0±5,5	113,5±6,3	106,2±4,6
АсАТ (ед/л)	76,4±1,9	59,0±4,3	58,0±3,8	124,2±5,4
Билирубин (мкмоль/л)	18,3±1,10	–	17,2±2,13	104,8±3,8
ЩФ (ед/л)	–	179,33±4,86	–	1091,3±9,7
γ-глобулины (%)	23,5±0,7	–	18,6±0,5	16,6±1,2

При небольшой длительности болезни (5,6±0,6 лет) у детей с АИГ показатель плотности ткани печени в данной группе составил 10,1±0,7 кПа (F3). Из 16 пациентов у 6 (37,5%) регистрировался умеренный фиброз (F1-2), у 1 (6,3%) – выраженный (F3), а у 4 (25,0%) – цирроз печени (F4). Отмечалось минимальное повышение трансаминаз (76,4±1,9 – 91,1±2,2 ед/л) при умеренной гипергаммаглобулинемии (до 23,5±0,7%).

Максимальные изменения при эластографии установлены у пациентов с неонатальным гепатитом (НГ). Так, формирование цирроза печени F4 было выявлено у 3 больных, выраженный фиброз (F3) – у 1, со средним значением 18,4±1,8 кПа, а у 1 пациента фиброз отсутствовал (F0). В результате суммарный показатель плотности печени составил 15,4±2,1 кПа. В крови определялось умеренное повышение АлАТ, АсАТ (106,2±4,6 – 124,2±5,4 ед/л) и ЩФ (норма у детей первого года жизни – до 880 ед/л) при одно-временной гипербилирубинемии до 5 норм.

Обсуждение результатов

Несмотря на то, что у 75,8% детей с ХГ С сохранялась репликация вируса, заболевание имело благоприятное течение, что подтверждалось клинико-биохимической ремиссией и данными эластографии. Корреляционной связи между вирусной нагрузкой, генотипом и степенью фиброза получено не было. Однако отмечена тенденция к более быстрому формированию фиброза печени у пациентов с низкой вирусной нагрузкой. Течение ХГ В, не отягощенное сопутствующей патологией, по данным эластографии, имеет также благоприятное течение.

Средний показатель эластичности печени при сочетанной HBV- и HDV-инфекции был отнесен к категории умеренного фиброза. Это произошло в результате включения в группу пациентки с продолжительностью заболевания менее 3 лет, у которой фиброз отсутствовал, тогда как у 2 детей со сроком от момента инфицирования 14,0±1,0 лет был

выявлен умеренный фиброз (F2) – 7,7±0,8 кПа. Значительное повышение трансаминаз, равно как и γ-фракции глобулинов, обусловлено вовлечением в процесс аутоиммунного компонента.

Течение обменных заболеваний характеризовалось более высоким темпом формирования фиброза. Так, в среднем к 11,6±0,8 годам отмечено формирование фиброза – от умеренного до выраженного. Достоверной зависимости выраженности стадии фиброза от длительности заболевания при муковисцидозе и болезни Вильсона – Коновалова получено не было.

Полученные нами результаты эластографии у детей, больных АИГ, соответствуют современным данным о максимально неблагоприятном течении этого заболевания. Так, при сроке заболевания в среднем около 5 лет у каждого четвертого ребенка был зарегистрирован цирроз печени с сильной корреляционной зависимостью длительности болезни от степени фиброза ($r=0,76$). Действием иммуносупрессивной терапии обусловлена минимальная цитолитическая активность и умеренно повышенный уровень γ-фракции глобулинов.

Значительный разброс показателей эластографии при неонатальных гепатитах определен той или иной формой болезни (гепатоцеллюлярной или холестатической с формированием фиброза и без него). Отсутствие фиброза нами зарегистрировано у пациента с гепатоцеллюлярной формой НГ, характеризующейся благоприятным течением НГ. У остальных больных формирование выраженного фиброза/цирроза произошло внутриутробно. Связи морфологических изменений с этиологическим агентом в настоящее время не получено.

Выводы

1. Первично-хронические гепатиты В и С у детей, в отличие от ХГ D, характеризуются наиболее благоприятным течением с медленным прогрессированием фиброза.

2. Среди метаболических заболеваний наиболее быстрое формирование фиброза печени, коррелирующее с длительностью болезни, наблюдается при БВК.

3. АИГ характеризуется быстрыми темпами формирования цирроза печени, который уже в первые 5 лет заболевания регистрируется в 25% случаев.

4. Наиболее прогностически неблагоприятную группу составляют пациенты с НГ врожденного фиброза печени.

Литература

1. Баранов, А.А. Развитие цирроза печени у детей с аутоиммунным гепатитом 1-го типа / А.А. Баранов [и др.] // *Детский доктор*. — 2001. — № 4. — С. 9–14.
2. Ивашкин, В.Т. Оценка функционального состояния печени. // *Болезни печени и желчевыводящих путей*. / В.Т. Ивашкин // 2-е изд., испр. и доп. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — С. 66 — 84.
3. Зайнудинов, З.М. Цирроз печени у детей (критерии диагностики, клиническое течение, показания к трансплантации печени): автореф. дисс. ... докт. мед. наук / З.М. Зайнудинов. — М., 2005.
4. Каганов, Б.С. Критерии диагностики и клиническое течение цирроза печени у детей / Б.С. Каганов [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 14–21.
5. Павлов, Ч.С. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) / Ч.С. Павлов [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 20 — 29.
6. Павлов, Ч.С. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV) / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2007. — Т. 17, № 5. — С. 16 — 23.
7. Павлов, Ч.С. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С. Павлов [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2005. — № 2, Т. XV. — С. 13–20.
8. Шульпекова, Ю.О. Уровень трансформирующего фактора роста — 1b(TGF — 1b) в сыворотке крови и показатели клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С (ХГС) / Ю.О. Шульпекова [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — №1, Т. XI, Приложение № 12. Материалы шестой российской конференции «Гепатология сегодня» 20–23 марта 2003 г. — С. 14.
9. Luo, J.W. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis / J.W. Luo [et al.] // *Zhonghua Gan Bing Za Zhi*. — 2006. — Vol. 14, № 5. — P. 395–397.
10. Sandrin, L. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology*. — 2003. — Vol. 29, № 12. — С. 1705–1713.

Контактная информация:

Котлов М.Я. тел: 8 (812) 234-96-91