

Валидация показателей транзIENTной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей

А. Н. Сурков, А. С. Потапов, Е. А. Кулебина, Е. Е. Бессонов, К. А. Куликов

Резюме. Фиброз печени – динамический процесс отложения соединительной ткани в печени при различных формах ее хронической патологии. В настоящее время биопсия печени остается золотым стандартом диагностики фиброза, но данная процедура связана с риском кровотечений, внутрипеченочных гематом, инфекционных осложнений. Работы различных авторов показывают, что измерение плотности печени с помощью транзIENTной эластографии позволяет диагностировать стадию фиброза при хронических заболеваниях печени. Целью данного исследования стало получение оптимальных показателей транзIENTной эластографии для дифференциации стадий фиброза печени F1, F2, F3, F4 по шкале METAVIR у детей. С 2012 по 2018 г. обследовано 135 пациентов Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, из них 39% — мальчики и 61% — девочки, средний возраст $10,2 \pm 4,7$ года. Детям проводили измерение плотности печени методом транзIENTной эластографии, а также биопсию печени в период времени менее 12 месяцев до или после проведения эластографии. Статистическая обработка проведена с помощью ROC-анализа. Результаты показали, что значения плотности печени 5,8 кПа и 7,8 кПа свидетельствуют о фиброзе печени F1 и F2 по METAVIR соответственно и 9,4 кПа и 12,7 кПа — стадии фиброза F3 и F4 у детей соответственно. ТранзIENTная эластография — достаточно точный неинвазивный метод диагностики фиброза при хронических заболеваниях печени у детей, в особенности для верификации выраженного фиброза и цирроза печени.

Фиброз печени (ФП) — прогрессирующее патологическое состояние, способное привести к формированию цирроза и его осложнений, таких как асцит, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, энцефалопатия, а также гепатоцеллюлярная карцинома [1]. Гистопатологическая оценка стадии ФП при помощи биопсии остается референсным «золотым стандартом», однако она ассоциирована с осложнениями и ошибками выборки. Кроме того, дети подвергаются дополнительному риску в связи с необходимостью анестезии при проведении пункции [2]. ТранзIENTная эластография (ТЭ) — ультразвуковая методика, позволяющая определить плотность печени, выражаемую в килопаскалях (кПа) и отражающую стадию ФП [3]. Многочисленные исследования показали, что ТЭ способна помочь в диагностике стадии ФП у детей при хронических заболеваниях печени (ХЗП) [4]. При этом значения плотности для дифференциации стадий фиброза отличаются в каждом исследовании [5]. Следует учесть, что в большинстве работ описаны показатели плотности печени при хронических вирусных гепатитах во взрослой популяции, а данные о возможностях ТЭ для диагностики стадии фиброза при ХЗП в детской популяции остаются ограниченными [6–8].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилось получение оптимальных показателей транзIENTной эластографии для дифференциации стадии фиброза F1, F2, F3, F4 по METAVIR при ХЗП у детей.

Пациенты и методы исследования

В ретроспективное исследование были включены пациенты, госпитализированные в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в период с 2012 по 2018 г. Были приняты следующие критерии включения: пациенты от 1 года до 18 лет с аутоиммунным поражением печени — аутоиммунный гепатит (АИГ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ); хроническими вирусными гепатитами В и С (ХГВ и ХГС), а также болезнью Вильсона (БВ). Критериями исключения стали избыточная масса тела и наличие асцита вследствие технических ограничений проведения ТЭ данным группам пациентов.

Исследование осуществлено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), а также одобрено локальным независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей. Согласно Федеральному закону «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. № 5487-1 информированное согласие получено от всех пациентов в возрасте 15–18 лет и от родителей пациентов, не достигших 15-летнего возраста.

Всем детям было проведено измерение плотности печени методом ТЭ на аппарате FibroScan® 502 (Echosence, Франция). Различные датчики применяли в зависимости от окружности грудной клетки: S1 (с частотой 5 МГц) при окружности грудной клетки менее 45 см, S2 с аналогичным значением частоты при окружности более 45, но менее 75 см, M (с частотой 3,5 МГц) — при окружности грудной клетки более 75 см. Глубина измерений при режиме S1 — 15–40 мм от края кожи, S2 — 20–50 мм, M — 25–65 мм. Площадь исследуемого участка в режиме S1 составляла 2 см², S2 — 2,4 см², M — 3 см². Процедуру ТЭ проводили натощак, пациент лежал на спине максимально отводил

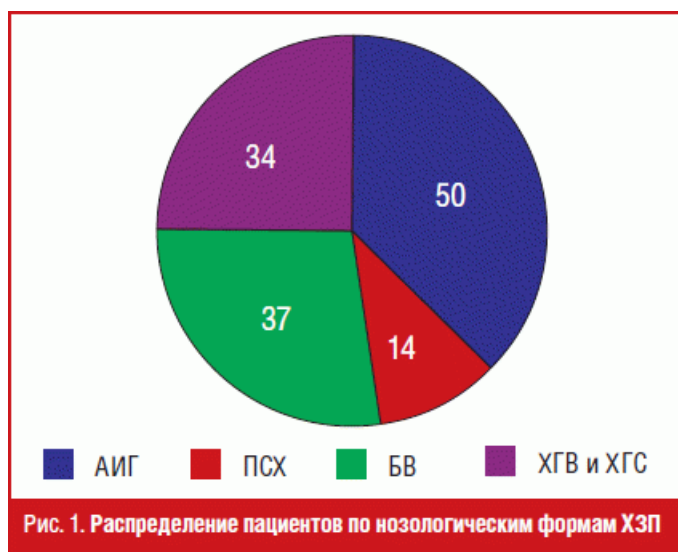
кзади правую руку, исследователь устанавливал датчик в шестом межреберье по правой передней подмышечной линии (проекция VII сегмента печени), в пятом межреберье — по правой среднеключичной линии (проекция VIII сегмента), в девятом и десятом межреберьях — по правой среднеключичной линии (проекция VI сегмента), 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). Плотность печени была рассчитана аппаратом автоматически как медиана 10 успешных измерений с межквартильным диапазоном менее 30% от медианного значения.

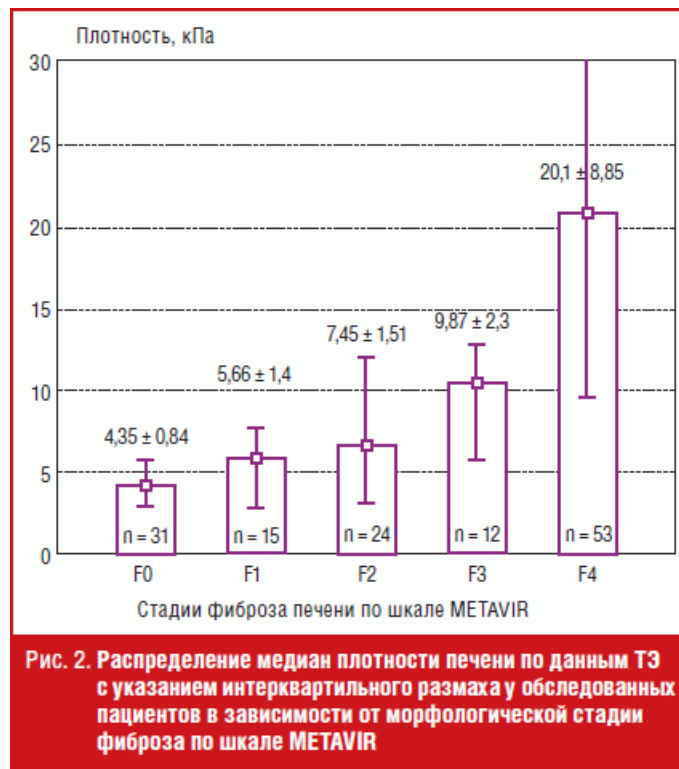
В качестве референса использовали микроморфологическую оценку биоптата печени, при этом биопсию проводили в промежутке не более 12 месяцев от даты ТЭ. Для оценки стадии фиброза использовали шкалу METAVIR: F0 — отсутствие фиброза, F1 — склероз портальных трактов при отсутствии септ, F2 — портальный фиброз и немногочисленные porto-портальные септы, F3 — многочисленные porto-портальные и porto-центральные септы, F4 — сформированные ложные долики (цирроз печени). Гистопатологические данные сопоставляли с результатами ТЭ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для иллюстрации распределения измерения плотности печени по 4 стадиям METAVIR, а также для отображения показателя при отсутствии фиброза использовали диаграмму размаха (диаграмма «ящик с усами»). Предварительно оценивали характер распределения значений переменных. Для анализа вида распределений применяли критерии Шапиро–Уилка. Дисперсии распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Поскольку распределение большинства количественных показателей не было нормальным, а групповые дисперсии не были равны, данные представлены в виде медианы параметра и интерквартильного отрезка. Для статистического анализа были также использованы возможности ROC-анализа с расчетом AUC, точек отсечения с чувствительностью и специфичностью.

Результаты

В исследование было включено 135 пациентов, из них 39% мальчиков и 61% девочек, средний возраст — $10,2 \pm 4,7$ года. Распределение по нозологиям выглядело следующим образом: 48,1% — аутоиммунные поражения печени (из них 37% — АИГ, 11,1% — ПСХ), 26,7% — БВ, 25,2% — ХГВ и ХГС (рис. 1).





Нами были рассчитаны медианы и интерквартильные отрезки значений ТЭ в зависимости от гистологической стадии фиброза (рис. 2).

Среди 50 детей с АИГ фиброз отсутствовал лишь у 4 (8%) детей, у остальных 46 (92%) отмечались фибротические изменения различной степени выраженности. Преобладали выраженный фиброз F3 по METAVIR и цирроз печени, обнаруженные у 37 (74%) детей.

Среди 14 детей с ПСХ фиброза не было диагностировано у 6 (42,9%) человек, при этом стадии F1 и F3 в данной группе детей представлены не были. Умеренный фиброз (F2) наблюдался у 5 (35,7%) детей, цирроз печени (F4 по METAVIR) — у 3 (21,4%) детей.

При БВ фиброза не наблюдалось у 9 (24,3%) детей из 37, а у 4 (10,8%) пациентов отмечался минимальный фиброз F1. Умеренный фиброз F2 диагностирован у 6 (16,2%) детей, выраженный фиброз и цирроз — у 18 (8,1% — F3, 40,6% — F4) пациентов.

Среди 34 пациентов с ХГВ и ХГС фиброз отсутствовал у 12 (35,3%) пациентов, слабый фиброз F1 по METAVIR — у 8 (23,5%) детей, умеренный фиброз F2 — у 7 (20,6%) человек. Выраженный фиброз F3 и цирроз печени диагностированы у 7 (20,6%) детей (F3 — 5,9%, F4 — 14,7%) (рис. 3).



Таблица Оптимальные значения ТЭ для диагностики фиброза при ХЗП у детей					
METAVIR	FIBROSCAN	AUC	Cut-off, kPa	Se, %	Sp, %
F0	1,5–5,8	—	—	—	—
F1	5,9–7,2	0,943	5,8	87,5	96,2
F2	7,3–9,5	0,928	7,8	81,7	96,3
F3	9,6–12,5	0,975	9,4	95,7	93,7
F4	Более 12,5	0,942	12,7	78,2	100
Примечание. AUC — площадь под ROC-кривой, Se — чувствительность, Sp — специфичность.					

При оценке методом ROC-анализа оптимальные значения для диагностики слабого (F1) и умеренного (F2) фиброза составили > 5,8 кПа и > 7,8 кПа, для выраженного фиброза (F3) и цирроза (F4) > 9,4 кПа и > 12,7 кПа соответственно, с AUROC 0,943 [0,909–0,976], 0,928 [0,888–0,968], 0,975 [0,952–0,999] и 0,942 [0,891–0,992] соответственно. Чувствительность составила 87,5% и 81,7%, 95,7% и 78,2%, специфичность — 96,2% и 96,3%, 93,7% и 100% соответственно (табл.).

Обсуждение

Как известно, в качестве скринингового метода при хронической патологии печени применяют ультразвуковое исследование, с помощью которого можно диагностировать увеличение размеров органа, диффузные или очаговые изменения ее паренхимы. При проведении доплеровского картирования могут быть обнаружены признаки портальной гипертензии [9–11]. Компьютерная и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости представляют диагностическую ценность при сформированном циррозе печени. Золотым стандартом диагностики фиброза продолжает оставаться биопсия печени с последующей морфологической оценкой стадии фиброза по общепринятым шкалам Ishak и METAVIR [12]. В связи с рисками биопсии печени применение ТЭ у детей является оправданным и перспективным методом оценки стадии фиброза. Следует учитывать, что при ТЭ исследуемый объем ткани печени в 100–200 раз больше, чем при биопсии [13].

Проведенные у детей исследования показывают, что данные пограничных значений плотности печени при ТЭ для дифференциации стадий фиброза при ХЗП разнятся. Причиной некоторых разночтений в публикациях относительно пограничных значений, вероятно, является отсутствие валидации S-режима ТЭ в детской популяции. Проведенное в 2015 г. проспективное 2-фазное многоцентровое исследование, включавшее 188 взрослых пациентов с ХГВ и ХГС, показало, что значение плотности печени при ТЭ для прогнозирования фиброза F2 составило 8,4 кПа с AUROC 0,89, чувствительностью 82%, специфичностью 79%, а для прогнозирования цирроза (F4) — 12,8 кПа с AUROC 0,92, чувствительностью 84%, специфичностью 86% [14].

Проведенное нами исследование имеет ограничение: в работу включены дети с различными ХЗП, поэтому группа является гетерогенной. Также следует учитывать, что воспаление в ткани печени может завышать показатели плотности печени, получаемые при ТЭ.

С помощью полученных нами данных могут быть разработаны руководящие принципы использования значений ТЭ в клинической практике для идентификации стадии фиброза при ХЗП у детей. В сочетании с клиническими данными ТЭ может быть применена для оценки риска развития цирроза у детей. С течением времени накопление данных о достоверности измерения плотности печени у детей ТЭ способно помочь идентифицировать пациентов с повышенным риском прогрессирующего фиброза и тех, кому требуется наблюдение за осложнениями цирроза при заболеваниях печени различной этиологии.

Выводы

Проведенное исследование установило, что значения плотности печени 5,8 кПа и 7,8 кПа соответствуют фиброзу печени F1 и F2 по METAVIR, а 9,4 кПа и 12,7 кПа свидетельствуют о степени фиброза F3 и F4 у детей соответственно. Транзиентная эластография — достаточно точный неинвазивный метод диагностики различных стадий фиброза при ХЗП у детей.

Литература/References

- Кулебина Е. А., Сурков А. Н. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления // Педиатрия. 2019; 98 (6): 166–170. [Kulebina Ye. A., Surkov A. N. Mekhanizmy formirovaniya fibroza pecheni: sovremennyye predstavleniya [Mechanisms of the formation of liver fibrosis: modern ideas] // Peditriya. 2019 98 (6): 166–170.]
- Lee C. K., Mitchell P. D., Raza R., Harney S., Wiggins S. M., Jonas M. M. Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience //

- J Pediatr. 2018; 198: 84–89. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.02.062.
3. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A., Christidis C., Mal F., Kazemi F., et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2005; 41: 48–54.
 4. Сурков А. Н., Намазова-Баранова Л. С., Вашакмадзе Н. Д., Геворкян А. К., Томилова А. Ю., Потапов А. С., Симонова О. И., Кузенкова Л. М., Баранов А. А. Транзиентная эластография — неинвазивный метод диагностики стадий фиброза печени у детей с редкими болезнями // *Современные технологии в медицине*. 2016; 8 (3): 56–63. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.06. [Surkov A. N., Namazova-Baranova L. S., Vashakmadze N. D., Gevorkyan A. K., Tomilova A. Yu., Potapov A. S., Simonova O. I., Kuzenkova L. M., Baranov A. A. Tranzientnaya elastografiya — neinvazivnyi metod diagnostiki stadii fibroza pecheni u detei s redkimi boleznyami [Transient elastography is a non-invasive method for diagnosing stages of liver fibrosis in children with rare diseases] // *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2016; 8 (3): 56–63. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.06.]
 5. Fitzpatrick E., Quaglia A., Vimallesvaran S., Basso M. S., Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56: 72–76.
 6. Jacqueline A., Bachofner, Piero V., Valli, Kröger A., Bergamin I., Künzler P., Baserga A., Braun D., Seifert B., Moncsek A., Fehr J., Semela D., Magenta L., Müllhaupt B., Terziroli Beretta-Piccoli B., Mertens J. C. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index // *Liver International*. 2017; 37: 369–376. <https://doi.org/10.1111/liv.13256>.
 7. Jung Hwan Yu, Jung Il Lee. Current role of transient elastography in the management of chronic hepatitis B patients // *Ultrasonography*. 2017; 36 (2): 86–94.
 8. Sohrabi M., Tosi M. N., Azar P., Nikkha M., Bayani Z., Zarei M., Ajdarkosh H. The Impact of Transient Elastography in the Assessment and Follow-up of Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection // *Govaresh*. 2019; 24 (2): 117–111.
 9. Ивлева С. А., Дворяковский И. В., Смирнов И. Е. Современные неинвазивные методы диагностики фиброза печени у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2017; 5: 300–306. [Ivleva S. A., Dvoryakovskiy I. V., Smirnov I. Ye. Sovremennye neinvazivnye metody diagnostiki fibroza pecheni u detei [Modern non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in children] // *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2017; 5: 300–306.]
 10. Дворяковский И. В., Ивлева С. А., Дворяковская Г. М., Сурков А. Н., Потапов А. С., Смирнов И. Е. Современные технологии ультразвуковой диагностики цирроза при хронических болезнях печени у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2016. Т. 19. № 4. С. 202–208. [Dvoryakovskiy I. V., Ivleva S. A., Dvoryakovskaya G. M., Surkov A. N., Potapov A. S., Smirnov I. Ye. Sovremennye tekhnologii ultrazvukovoi diagnostiki tsirroza pri khronicheskikh boleznyakh pecheni u detei [Modern technologies of ultrasound diagnosis of cirrhosis in chronic liver diseases in children]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2016. Vol. 19. No. 4. P. 202–208.]
 11. Дворяковская Г. М., Ивлева С. А., Дворяковский И. В., Сурков А. Н., Потапов А. С., Гундобина О. С., Смирнов И. Е. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке паренхимы печени и стадий фиброза у детей с аутоиммунным гепатитом // *Российский педиатрический журнал*. 2016. Т. 19. № 1. С. 4–8. [Dvoryakovskaya G. M., Ivleva S. A., Dvoryakovskiy I. V., Surkov A. N., Potapov A. S., Gundobina O. S., Smirnov I. Ye. Kompleksnaya ultrazvukovaya diagnostika v otsenke parenkhimy pecheni i stadii fibroza u detei s autoimmunym gepatitom [Integrated ultrasound diagnostics in the assessment of liver parenchyma and stages of fibrosis in children with autoimmune hepatitis] // *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2016. V. 19. No. 1. S. 4–8.]
 12. Галушко М. Ю., Ищенко А. Ю., Поздняков С. А., Бакулин И. Г. Способы оценки эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени в подходе без «золотого» стандарта: прощание с биопсией печени? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 170 (10): 4–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11. [Galushko M. Yu., Ishchenko A. Yu., Pozdnyakov S. A., Bakulin I. G. Sposoby otsenki effektivnosti neinvazivnykh metodov diagnostiki fibroza pecheni v podkhode bez «zolotogo» standarta: proshanie s biopsiei pecheni? [Methods for evaluating the effectiveness of non-invasive methods for diagnosing liver fibrosis in an approach without a «gold» standard: farewell to liver biopsy?] // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 170 (10): 4–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11.]
 13. Морозов С. В., Труфанова Ю. М., Павлова Т. В., Исаков В. А., Каганов Б. С. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; 2: 40–48. [Morozov S. V., Trufanova Yu. M., Pavlova T. V., Isakov V. A., Kaganov B. S. Primenenie elastografii dlyaopredeleniya byrazhennosti fibroza pecheni: rezultaty registratsionnogo issledovaniya v Rossii [The use of elastography to determine the severity of liver fibrosis: the results of a registration study in Russia] // *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2008; 2: 40–48.]
 14. Afdhal N. H., Bacon B. R., Patel K., Lawitz E. J., Gordon S. C., Nelson D. R., et al. Accuracy of Fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 772–779.

Е. А. Кулебина*, ¹

А. Н. Сурков*, **, доктор медицинских наук

К. А. Куликов*

А. С. Потапов*, **, ***, доктор медицинских наук

Е. Е. Бессонов*

* **ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, Москва, Россия**

** **ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия**

*** **ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия**

¹ Контактная информация: e.kulebina@gmail.com

DOI: 10.26295/OS.2020.26.84.009

Валидация показателей транзистентной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей/ Е. А. Кулебина, А. Н. Сурков, К.А. Куликов, А. С. Потапов, Е. Е. Бессонов

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2020; Номера страниц в выпуске: 57-60

Теги: дети, хроническая патология, печень, ультразвуковое исследование

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права защищены.