

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.831.322-003.8-06:616.36-004]-073.432

*Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Четкина Т.С., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Смирнов И.Е.***ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА**

Научный центр здоровья детей ФАНО, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные обследования 89 детей 5–18 лет (средний возраст  $12,3 \pm 2,9$  года) с болезнью Вильсона для определения диагностических возможностей ультразвуковой количественной оценки стадий фиброза с помощью функции Acoustic Structure Quantification (ASQ). Ультразвуковое исследование печени проводили с помощью диагностической экспертной системы Toshiba Aplio XG V4 с функцией ASQ, включавшей построение гистограммы, цветовое кодирование и определение индекса плотности паренхимы печени (ИП). Установлено, что анализ ASQ имеет диагностическое значение при обследовании детей с болезнью Вильсона. Цветовое кодирование позволяет визуальнo оценить степень выраженности фиброза и количество функционирующей ткани печени. Чем гомогеннее ткань печени, тем меньше вариаций на гистограмме и кривой Рэля и, наоборот, чем больше вариаций, тем выраженнее фиброз. Выявленная связь между ИП паренхимы и гистологической выраженностью фиброза позволяет рекомендовать его в качестве неинвазивного маркера выраженности фиброза при мониторинговании акустической структуры печени в динамике течения болезни Вильсона у каждого конкретного больного.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона у детей; акустическая структура печени; индекс плотности паренхимы печени; фиброз печени.

*S.A. Ivleva, G.M. Dvoryakovskaya, T.S. Chetkina, I.V. Dvoryakovskiy, A.S. Potapov, I.E. Smirnov***DETECTION OF STAGES OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN WITH WILSON'S DISEASE**

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

The data of the examination of 89 children aged 5-18 years (mean age:  $12,3 \pm 2,9$  years), with the Wilson's disease to determine the diagnostic possibilities of ultrasound quantitative evaluation of stages of liver fibrosis with the use of the Acoustic Structure Quantification (ASQ) are presented. Liver ultrasound examination was performed with the help of the diagnostic expert system Toshiba Aplio XG V4 with the ASQ function, which included the histogram construction, color coding and determination of density index (DI) of the liver parenchyma. The analysis of ASQ was established to be of the diagnostic value in the examination of children with the Wilson's disease. Color coding allows you to visually assess the degree of advancing of fibrosis and the number of functioning liver tissue. The more liver tissue is homogeneous, the variation in the histogram and Rayleigh curve is smaller, and vice versa: the more there are variations, fibrosis is the more advanced. The revealed link between DI and histological pronouncement of fibrosis allows to recommend it as a noninvasive marker of fibrosis advancement in monitoring the acoustic structure of the liver in the dynamics of the course of the Wilson's disease in the each personal patient.

**Key words:** Wilson's disease in children; the acoustic structure of the liver; density index of liver parenchyma; liver fibrosis.

**Б**олезнь Вильсона (БВ) – редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированное нарушение обмена меди с избыточным ее накоплением в различных органах и тканях преимущественно с симптомами поражения печени и центральной нервной системы [1]. Заболевание проявляется при гомозиготном и/или компаунд-гетерозиготном носительстве патологического гена *ATP7B*. Патогенетическим механизмом БВ является уменьшение экскреции меди в желчь, нарушение встраивания меди в церулоплазмин и снижение его уровня в сыворотке крови, избыточное накопление меди в гепатоцитах и их разрушение, повышение свободной меди в сыворотке крови и компенсаторное увеличение экскреции меди с мочой [2–4].

Частота встречаемости БВ в различных регионах мира составляет в среднем 1:30 000–1:100 000 [5–7]. БВ редко манифестирует до 5-летнего возраста и мо-

жет проявляться в виде фульминантного гепатита, хронического гепатита (ХГ), цирроза печени (ЦП) или клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита, вирусного, алкогольного и лекарственного поражения печени [8–11].

БВ относится к тем немногим тяжелым наследственным болезням, для которых разработана эффективная патогенетическая терапия, способная перевести ее в разряд курабельных, что доказывает необходимость ранней диагностики и лечения БВ с целью профилактики формирования ЦП [2, 7, 12]. В оценке структурных изменений паренхимы печени золотым стандартом диагностики является морфологический метод, но биопсия печени – это инвазивное исследование, не исключающее осложнения, биопат ткани печени не всегда информативен [13–15]. Кроме того, гистологическое исследование противопоказано при декомпенсированном ЦП с формированием тяжелой тромбоцитопении и коагулопатии [5, 10].

В мире идет постоянный поиск альтернативных неинвазивных методов оценки стадий и темпов прогрессирования фиброза и формирования ЦП [16–20].

Для корреспонденции: *Ивлева Светлана Анатольевна*, врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: IvlevaSv@gmail.com

В последние годы особое значение получила ультразвуковая (УЗ) методика количественного анализа акустической структуры Acoustic Structure Quantification (ASQ) [21].

В связи с этим цель нашей работы – определить диагностические возможности неинвазивной ультразвуковой методики количественной оценки стадий фиброза с помощью Acoustic Structure Quantification у детей с болезнью Вильсона.

### Материалы и методы

Было обследовано 89 детей в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст  $12,3 \pm 2,9$  года) с БВ, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение. Референтную группу составили 50 условно здоровых детей того же возраста [16]. Группа сравнения состояла из 127 детей с ХГ различной этиологии (ХГВ, ХГС, аутоиммунный гепатит) с исключением БВ [20].

Диагноз БВ был установлен на основании клинико-лабораторных исследований нарушения метаболизма меди и молекулярно-генетического анализа [22–24].

Средний возраст первичной манифестации БВ у наблюдаемых больных составил  $9,3 \pm 3,4$  года. Начальные проявления БВ ранее 3 лет не отмечались. В дебюте заболевания у 11 (12,3%) детей отмечалась манифестация заболевания в виде острой гемолитической кумбсотрицательной анемии. У остальных 78 (87,7%) детей заболевание протекало в течение многих лет латентно, симптомы были неспецифическими или выявлялись при случайном обследовании. При поступлении пациенты с БВ предъявляли жалобы на утомляемость, слабость, боли в животе и диспептические явления, степень выраженности которых зависела от давности, активности и фазы заболевания. Не предъявляли жалоб при поступлении в клинику

27 (30,3%) больных, причиной обследования которых было либо персистирующее изменение биохимических показателей крови и выявленная гепатомегалия, либо отягощенная наследственность по БВ.

Средний уровень церулоплазмينا в сыворотке крови у детей с БВ составил  $10,4 \pm 6,7$  мг/дл, в группе сравнения –  $26,6 \pm 11,3$  мг/дл ( $p < 0,001$ ). Суточная экскреция меди с мочой у детей с БВ  $127,0 \pm 56,2$  мкг/сут, в группе сравнения –  $18,7 \pm 5,4$  мкг/сут ( $p < 0,001$ ). При проведении пробы с D-пеницилламином отмечалось резкое повышение экскреции меди с мочой у пациентов с БВ –  $1715,7 \pm 1031,8$  мкг/сут, в группе сравнения –  $626,3 \pm 471,3$  мкг/сут ( $p < 0,001$ ). Количественное определение содержания меди в биоптатах печени у детей с БВ соответствовало уровню  $252,5 \pm 99,7$  мкг на 1 г сухого вещества печени, в группе сравнения –  $11,42 \pm 7,5$  мкг/г ( $p < 0,001$ ). У детей с БВ определялся высокий уровень содержания железа в ткани печени –  $560,7 \pm 115,0$  мкг/г, тогда как в группе сравнения –  $60 \pm 26,4$  мкг/г ( $p < 0,05$ ).

Всем детям проводилось специальное УЗ-исследование органов брюшной полости с помощью УЗ-диагностической системы экспертного класса Toshiba Aplio XG V4 (конвексный датчик с частотой 6,0–8,0 МГц и линейный датчик с частотой 10,0–14,0 МГц) [16–17]. При этом в протокол обследования был введен количественный анализ акустической структуры паренхимы печени. Функция ASQ включала 3 варианта оценки: построение гистограммы, цветовое кодирование и сравнительный анализ с определением индекса плотности (ИП) паренхимы печени [19–21]. ИП измеряли в каждом сегменте печени 3 раза, вычисляли среднюю величину, которая являлась окончательным показателем [20].

Данные УЗ-методов исследования сравнивали с гистологическими исследованиями, которые были выполнены у 64 пациентов с БВ и у 127 детей группы сравнения. Морфологическая оценка ста-

Таблица 1  
Гистологический индекс склероза (морфологические данные) и ИП (данные Acoustic Structure Quantification) у детей с БВ и с хроническими гепатитами группы сравнения

Показатель	Здоровые дети (n = 50)	Стадия фиброза					
		минимальная и умеренная (F1–2)		выраженная (F3)		цирроз печени (F4)	
		БВ (n = 32)	группа сравнения (n = 34)	БВ (n = 15)	группа сравнения (n = 62)	БВ (n = 11)	группа сравнения (n = 31)
Гистологический индекс склероза	0	1–2		3		4	
ИП	0,98	1,40*	1,56*	2,32* <sup>~</sup>	2,43* <sup>~</sup>	2,88*#	3,25*#
	0,92–1,08	1,26–1,58	1,42–1,70	1,99–2,58	2,33–2,65	2,80–3,14	2,87–3,60
	0,70–1,19	1,19–1,78	1,29–1,79	1,80–2,70	1,80–2,70	2,77–3,60	2,73–4,90

Примечание. На первой строке ячейки представлена медиана, на второй – 25–75-й процентиль, на третьей – минимальное-максимальное значения. Достоверность различий показателей при сравнении: \* – с нормативными данными; <sup>~</sup> – минимального и умеренного с выраженным фиброзом; # – выраженного фиброза и цирроза печени.

Таблица 2

## Ультразвуковые размеры печени и селезенки в зависимости от стадии процесса у детей с БВ

Показатель	Здоровые дети (n = 50)	Стадия отсутствия цирроза		Стадия цирроза печени	
		болезнь Вильсона (n = 47)	группа сравнения (n = 96)	болезнь Вильсона (n = 11)	Группа сравнения (n = 31)
Верхненижние размеры, мм:					
правой доли	82,5	108,9*	128,5*	134,5* ^	140,0*
	78–91	100–116	117,0–137,0	126–140	127–143
	70–96	86–118	82,0–148,0	116–147	120–152
левой доли	54,0	77,5*	99,0*	90,0* ^	106,5* ^
	48–60	74–80	78,0–106	87–96,5	101,0–116,0
	42–66	72–81	70,0–120	72–110	97,0–128,0
Размеры селезенки, мм:					
продольный	70,0	91*	100,0*	136* ^	146,0* ^
	64–77	87–98	95–120	129–149	131–157
	60–80	75–119	90–133	116–181	95–172

Примечание. На первой строке ячейки представлена медиана, на второй – 25–75-й перцентиль, на третьей – минимальное–максимальное значение. Достоверность различий показателей при сравнении: \* – с нормативными данными; ^ – стадии отсутствия цирроза и цирроза печени.

дии фиброза была проведена по шкале METAVIR: отсутствие фиброза (F0), фиброз без образования септ (F1), фиброз с единичными септами (F2), фиброз с множественными септами без цирроза (F3), фиброз с множественными септами с циррозом (F4) [25].

Все полученные данные обработаны стандартными статистическими методами. Количественные данные представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей, минимального – максимального значений. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ . В табл. 1 объединены УЗ-показатели минимальной и умеренной стадий фиброза, поскольку достоверной разницы между ними выявлено не было ( $p > 0,5$ ).

### Результаты и обсуждение

По данным традиционного УЗ-исследования у детей с БВ на стадии ХГ (табл. 2) определялось умеренное увеличение размеров печени и селезенки по сравнению с нормой [26], что объяснялось преобладанием минимальной и низкой степени активности процесса (81,2%) в сочетании с высокой долей выраженных фибротических изменений (44,9%).

Наблюдалась однотипность изменений структуры паренхимы печени и селезенки в виде множественных гипозоногенных участков неправильной формы с размытым контуром, без определенной локализации, размером 6–10 мм на фоне диффузной неоднородности паренхимы (рис. 1, а). Было установлено, что гипозоногенные участки являются особенностью УЗ-картины паренхимы печени у детей с БВ, наличие которых высокоинформативно для диагностики

БВ: специфичность и чувствительность составили 100%. Гистологически при этом определялось увеличение внутриампулярного пространства с расширением устья ампулы, что создавало впечатление наличия кист [9, 20]. Эти изменения не зависели от активности процесса и выраженности фиброза и являлись патогномичным УЗ-признаком для БВ. При адекватной хелатирующей терапии БВ они не определялись.

Клиническая картина ХГ при БВ мало отличается от поражения печени при ХГ другого генеза и без патогенетической терапии в 38,8% наблюдений в возрасте пациентов  $13,3 \pm 2,1$  года приводит к формированию макро- или микронодулярного ЦП [2, 9, 27, 28]. Эти факты определяют необходимость исключения БВ у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы [4, 20]. На стадии ЦП в исходе БВ неоднородность паренхимы характеризовалась «тяжистостью» печеночного рисунка и цирротическими узлами размером от 6 до 20 мм (см. рис. 1, б). Определялись увеличение продольного размера селезенки по сравнению с возрастными нормами, диффузная неоднородность ее паренхимы и множественные внутриорганные ветви селезеночной вены с гиперэхогенными стенками. Четко определялись УЗ-признаки портальной гипертензии: увеличение объемного кровотока по сосудам портальной системы за счет расширения стволов воротной и селезеночной вен, повышение индекса резистентности в сосудах чревного ствола (общая печеночная и селезеночная артерии); выявлялись также анастомозы в виде реканализации пупочной вены с кровотоком и варикозное расширение вен стенок желудка и желчного пузыря [8, 20, 29].

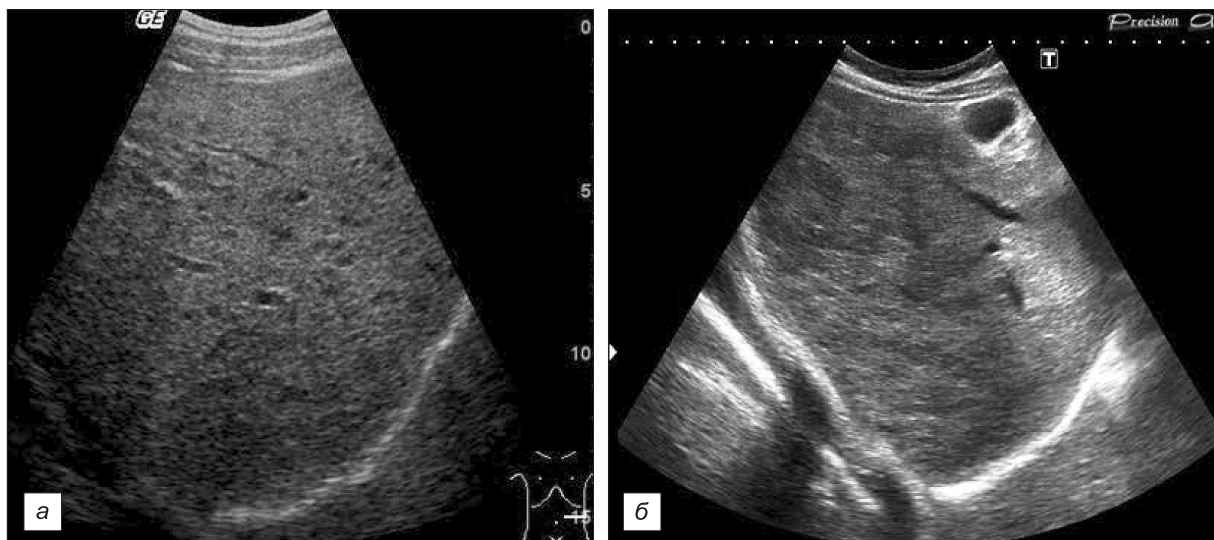


Рис. 1. Эхограмма печени ребенка с болезнью Вильсона.  
*a* – на стадии хронического гепатита; *б* – на стадии цирроза печени.

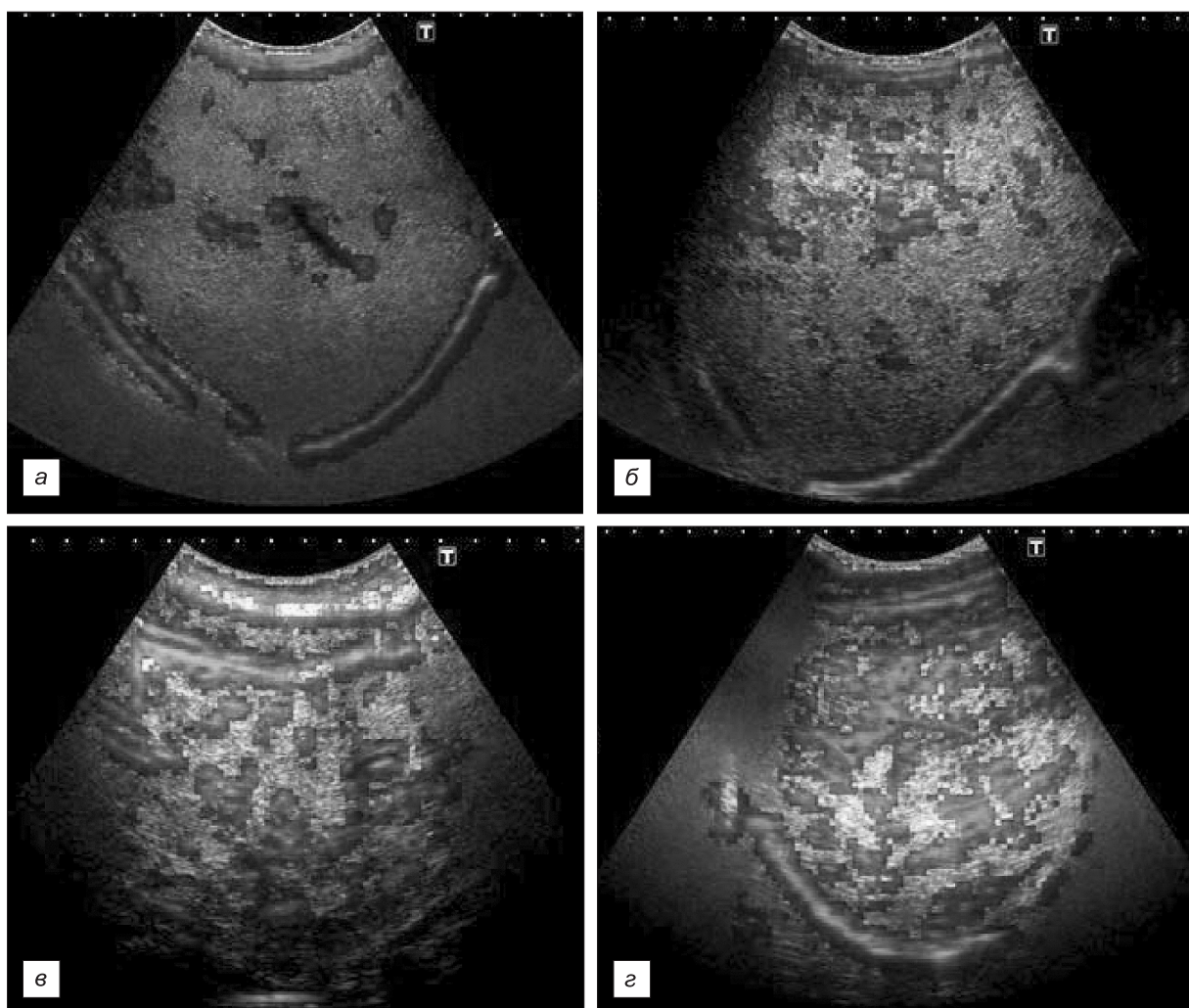


Рис. 2. Цветовое кодирование.  
*a* – нормальная паренхима печени; *б* – минимально выраженный фиброз; *в* – выраженный фиброз; *г* – цирроз печени.

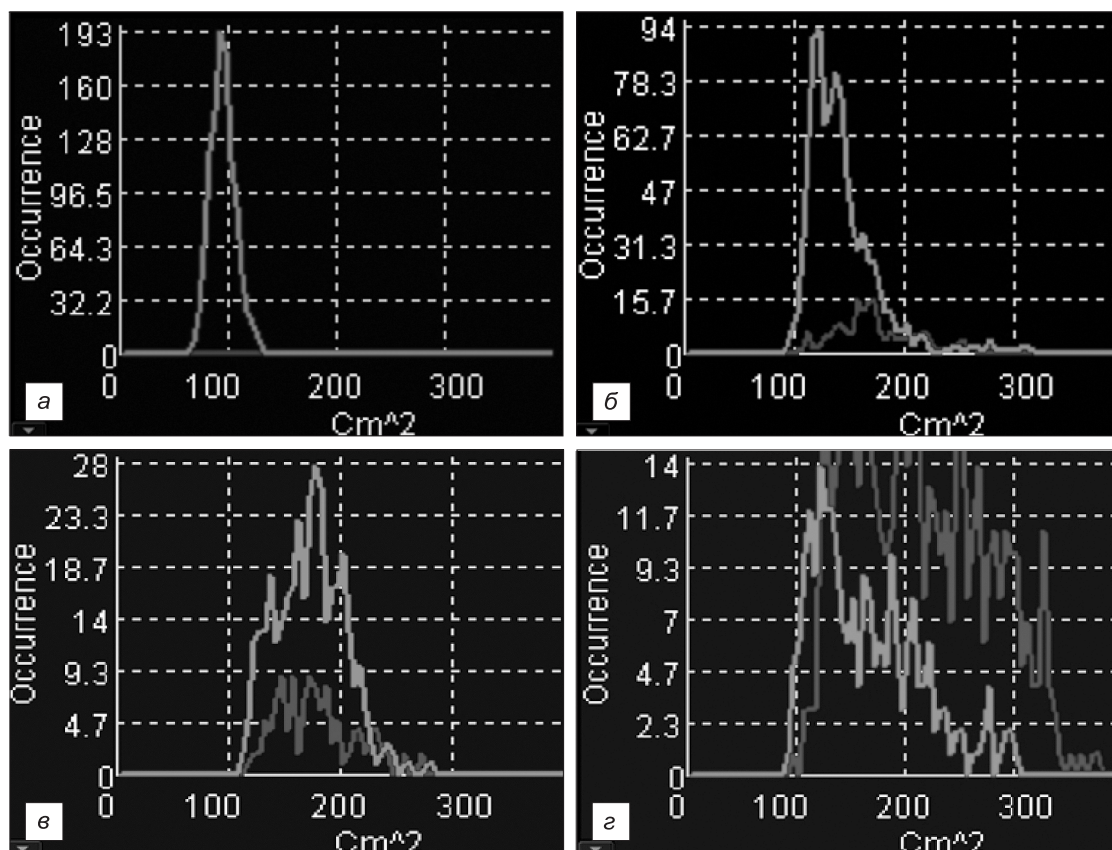


Рис. 3. Гистограмма.

*a* – нормальная паренхима печени; *b* – минимально выраженный фиброз; *v* – выраженный фиброз; *z* – цирроз печени.

Морфологически фиброз печени был выявлен у 58 пациентов: минимальный у 13 (22,4%), умеренный у 19 (32,8%), выраженный у 15 (25,9%). У 11 (19,0%) детей обнаружены признаки ЦП. Признаки фиброза отсутствовали у 6 (9,4%) детей. Сравнительный анализ УЗ (данные ASQ) и морфологических данных как у детей с БВ, так и в группе сравнения выявил зависимость между стадией фиброза (F1–4) и ИП (см. табл. 1).

При отсутствии фиброза (F0) у 6 пациентов с БВ изменения структуры паренхимы печени были обусловлены лишь дистрофией гепатоцитов. Данные ASQ не отличались от таковых в группе здоровых детей [16]. При цветовом кодировании лишь соединительнотканые структуры капсулы печени и стенок крупных ветвей воротной вены окрашивались красным цветом на фоне зеленого тона нормальной ткани печени (рис. 2, *a*). На гистограмме отсутствовали вариации (рис. 3, *a*). На кривой вероятности плотности (кривая Рэлея) вариации не выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени (желтая кривая) (рис. 4, *a*). Значение ИП составило 0,98 (0,92 – 1,08) (0,70 – 1,19) (см. табл. 2), что соответствовало нормальной ткани печени у детей референтной группы.

У 32 пациентов по морфологическим данным отмечался минимальный и умеренно выраженный фиброз (F1–2). При наложении цветового кода на

изображение паренхимы печени при использовании ASQ соединительнотканые структуры красного цвета фиксировались по ходу портальных трактов (см. рис. 2, *b*). На гистограмме отмечалось небольшое количество вариаций (см. рис. 3, *b*). На кривой Рэлея вариации выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени (см. рис. 4, *b*). ИП составил 1,40 (1,26–1,58) (1,19–1,78) (см. табл. 2).

У 15 детей с БВ по данным морфологического исследования определялись признаки выраженного фиброза (F3). При цветовом кодировании красный тон отмечался не только по ходу портальных трактов, но и отдельными участками в паренхиме печени (см. рис. 2, *v*). Количество вариаций на гистограмме (см. рис. 3, *v*) и кривой Рэлея было значительным (см. рис. 4, *v*). ИП в среднем составил 2,32 (1,99–2,58) (1,80–2,70) (см. табл. 2).

У 11 пациентов с признаками макронодулярного ЦП (F4) при окрашивании паренхимы преобладал красный тон (см. рис. 2, *z*). Множественные вариации на гистограмме (см. рис. 3, *z*) и кривой Рэлея выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени (см. рис. 4, *z*). Диапазон значений ИП в группе пациентов с ЦП был в пределах от 2,77 до 3,60, что в среднем составило 2,88 (2,80–3,14) (см. табл. 2).

Результаты проведенного исследования позволили уточнить некоторые механизмы развития фиброза у детей с БВ. Избыток меди и железа в биоптатах

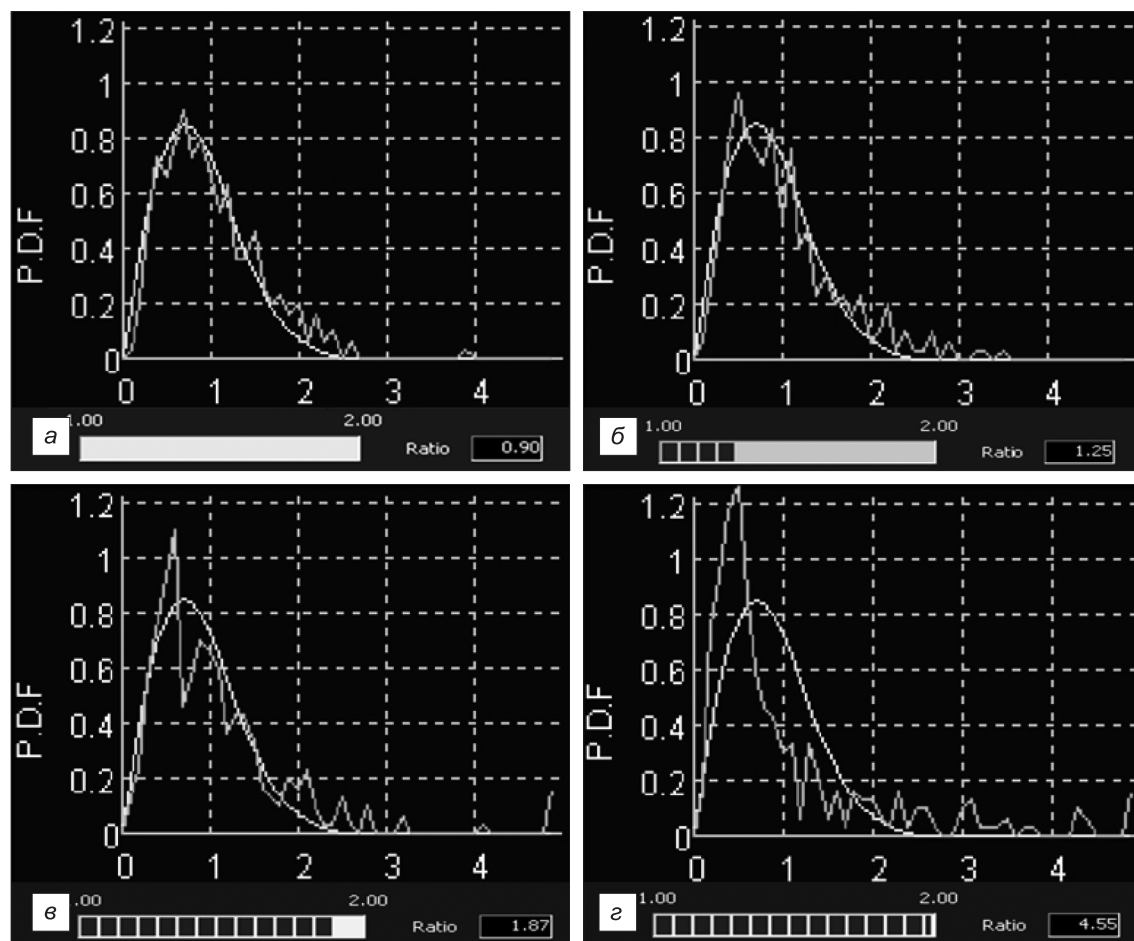


Рис. 4. График вероятности плотности и индекс плотности (Ratio).

*а* – нормальная паренхима печени; *б* – минимально выраженный фиброз; *в* – выраженный фиброз; *г* – цирроз печени.

печени ведет к возникновению каскада патобиохимических реакций, вызывая развитие гепатита, который часто спонтанно переходит в латентную стадию фиброза без выраженных клинических проявлений и прогрессирует вплоть до формирования ЦП или может приобретать фульминантное течение с быстрым летальным исходом [7, 27]. Возможно также латентное течение ЦП, поскольку в печени наряду с очагами некроза параллельно формируются очаги регенерации [8, 22, 23, 30].

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что представленная альтернативная неинвазивная УЗ-методика количественного анализа акустической структуры паренхимы печени ASQ имеет непосредственное диагностическое значение при обследовании детей с БВ. Цветовое кодирование позволяет визуально оценить степень выраженности фиброза и количество функционирующей паренхимы. Чем более гомогенна ткань печени, тем меньше вариаций на гистограмме и кривой Рэля, выходящих за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени, и наоборот, чем больше вариаций, тем выраженнее фиброз. Результаты исследования демонстрируют взаимосвязь между ИП и гистологической степенью выраженности фиброза. ИП является

репрезентативным параметром ASQ-анализа паренхимы печени. Он не только может быть использован как неинвазивный маркер, но и дает возможность проследить за развитием процесса у каждого конкретного больного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3 (8): 726–33.
2. Rosencrantz R., Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis.* 2011; 31 (3): 245–9.
3. Roberts E.A. Using metalloproteomics to investigate the cellular physiology of copper in hepatocytes. *Metallomics.* 2012; 4 (7): 633–40.
4. Parker S.J., Koistinaho J., White A.R., Kanninen K.M. Biometals in rare neurodegenerative disorders of childhood. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 14.
5. Rukunuzzaman M., Karim M.B., Rahman M.M., Islam M.S., Mazumder M.W. Wilson's disease in children with blindness: an atypical presentation. *Mymensingh. Med. J.* 2013; 22 (1): 176–9.
6. Alam S.T., Rahman M.M., Islam K.A., Ferdouse Z. Neurologic Manifestations, Diagnosis and Management of Wilson's Disease in Children – An Update. *Mymensingh. Med. J.* 2014; 23 (1): 195–203.
7. Четкина Т.С. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
8. Sini M., Sorbello O., Civolani A., Liggi M., Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wil-

- son's disease. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44 (6): 487–91.
9. Cope-Yokoyama S., Finegold M.J., Sturniolo G.C., Kim K., Mescoli C., Rugge M., Medici V. Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (12): 1487–94.
  10. Sini M., Sorbello O., Sanna F., Battolu F., Civolani A., Fanni D. et al. Histologic evolution and long-term outcome of Wilson's disease: results of a single-center experience. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25 (1): 111–7.
  11. Mahjoub F., Fereiduni R., Jahanzad I., Farahmand F., Monajemzadeh M., Najafi M. Atomic absorption spectrometry in Wilson's disease and its comparison with other laboratory tests and paraclinical findings. *Iran. J. Pediatr.* 2012; 22 (1): 52–6.
  12. Linn F.H., Houwen R., Hattum J. et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology.* 2009; 50 (5): 1442–52.
  13. Ovchinsky N., Moreira R.K., Lefkowitz J.H., Lavine J.E. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv. Anat. Pathol.* 2012; 19 (4): 250–62.
  14. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Кучеренко А.Г., Туманова Е.Л. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 2: 31–4.
  15. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Кучеренко А.Г., Туманова Е.Л. А.Е. Динамика маркеров фиброобразования при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2009; 3: 23–7.
  16. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Четкина Т.С., Смирнов И.Е. Ультразвуковая методика количественной оценки структуры паренхимы печени у здоровых детей. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 1: 31–7.
  17. Дворяковская Г.М., Полякова С.И., Дворяковский И.В., Ивлева С.А., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Ультразвуковая диагностика диффузных заболеваний печени у детей с вторичным гемохроматозом. *Российский педиатрический журнал.* 2012; 3: 23–8.
  18. Weijers G., Starke A., Haudum A., Thijssen J.M., Rehage J., De Korte C.L. Interactive vs. automatic ultrasound image segmentation methods for staging hepatic lipidosis. *Ultrason Imaging.* 2010; 32 (3): 143–53.
  19. Kuroda H., Kakisaka K., Kamiyama N., Oikawa T., Onodera M., Sawara K. et al. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (29): 3889–95.
  20. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Четкина Т.С., Смирнов И.Е. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 2: 31–8.
  21. Ricci P., Marigliano C., Cantisani V., Porfiri A., Marcantonio A., Lodise P. et al. Ultrasound evaluation of liver fibrosis: preliminary experience with acoustic structure quantification (ASQ) software. *Radiol. Med.* 2013; 118 (6): 995–1010.
  22. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Герасимова Н.П., Зиновьева А.Е. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброобразования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2010; 2: 28–31.
  23. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Кучеренко А.Г., Туманова Е.Л. Возможности применения сывороточных маркеров фиброобразования печени в педиатрической практике. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2009; 1 (3): 34–8.
  24. Parsian H., Rahimpour A., Nouri M., Somi M.H., Qujeq D., Fard M.K., Agcheli K. Serum hyaluronic acid and laminin as biomarkers in liver fibrosis. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2010; 19 (2): 169–74.
  25. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994; 9: 1513–20.
  26. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка: Практическое руководство. М.: «Фирма Стром», 2009.
  27. Россина А.Л. Декомпенсированный цирроз печени при болезни Вильсона. *Детские инфекции.* 2008; 7 (1): 65–6.
  28. Karlas T., Hempel M., Tr<sub>o</sub>ltzsch M., Huster D., Günther P., Tenckhoff H. et al. Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47 (11): 1353–61.
  29. Chung J.H., Ahn H.S., Kim S.G., Lee Y.N., Kim Y.S., Jeong S.W. et al. The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2013; 19 (2): 156–64.
  30. Шакина Л.Д., Смирнов И.Е. Молекулярные маркеры гипоксической трансформации ангиофиброгенеза в печени. *Молекулярная медицина.* 2012; 3: 22–8.

## REFERENCES

1. Ferenci P. Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3 (8): 726–33.
2. Rosencrantz R., Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis.* 2011; 31 (3): 245–9.
3. Roberts E.A. Using metalloproteomics to investigate the cellular physiology of copper in hepatocytes. *Metallomics.* 2012; 4 (7): 633–40.
4. Parker S.J., Koistinaho J., White A.R., Kanninen K.M. Biometals in rare neurodegenerative disorders of childhood. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 14.
5. Rukunuzzaman M., Karim M.B., Rahman M.M., Islam M.S., Mazumder M.W. Wilson's disease in children with blindness: an atypical presentation. *Mymensingh. Med. J.* 2013; 22 (1): 176–9.
6. Alam S.T., Rahman M.M., Islam K.A., Ferdouse Z. Neurologic Manifestations, Diagnosis and Management of Wilson's Disease in Children – An Update. *Mymensingh. Med. J.* 2014; 23 (1): 195–203.
7. Chetkina T.S. Wilson's disease in children: diagnosis, course and prognosis: Diss. Moscow; 2011. (in Russian)
8. Sini M., Sorbello O., Civolani A., Liggi M., Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's disease. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44 (6): 487–91.
9. Cope-Yokoyama S., Finegold M.J., Sturniolo G.C., Kim K., Mescoli C., Rugge M., Medici V. Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (12): 1487–94.
10. Sini M., Sorbello O., Sanna F., Battolu F., Civolani A., Fanni D. et al. Histologic evolution and long-term outcome of Wilson's disease: results of a single-center experience. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25 (1): 111–7.
11. Mahjoub F., Fereiduni R., Jahanzad I., Farahmand F., Monajemzadeh M., Najafi M. Atomic absorption spectrometry in Wilson's disease and its comparison with other laboratory tests and paraclinical findings. *Iran. J. Pediatr.* 2012; 22 (1): 52–6.
12. Linn F.H., Houwen R., Hattum J. et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology.* 2009; 50 (5): 1442–52.
13. Ovchinsky N., Moreira R.K., Lefkowitz J.H., Lavine J.E. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv. Anat. Pathol.* 2012; 19 (4): 250–62.
14. Surkov A.N., Smirnov I.E., Potapov A.S., Kucherenko A.G., Tumanova E.L. Features of monitoring of fibrosis and cirrhosis in children with chronic liver disease. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2009; 2: 31–4. (in Russian)
15. Surkov A.N., Smirnov I.E., Potapov A.S., Kucherenko A.G., Tumanova E.L. Dynamics markers of fibrosis in chronic liver diseases among children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009; 3: 23–7. (in Russian)
16. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Potapov A.S., Chetkina T.S., Smirnov I.E. Ultrasonic method for quantitative evaluation of the structure of the liver parenchyma in healthy children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 1: 31–7. (in Russian)
17. Dvoryakovskaya G.M., Polyakova S.I., Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A., Potapov A.S., Smirnov I.E. Ultrasound diagnosis of diffuse liver disease in children with secondary hemochromatosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; 3: 23–8. (in Russian)

18. Weijers G., Starke A., Haudum A., Thijssen J.M., Rehage J., De Korte C.L. Interactive vs. automatic ultrasound image segmentation methods for staging hepatic lipidosis. *Ultrason Imaging*. 2010; 32 (3): 143–53.
19. Kuroda H., Kakisaka K., Kamiyama N., Oikawa T., Onodera M., Sawara K. et al. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18 (29): 3889–95.
20. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Potapov A.S., Chetkina T.S., Smirnov I.E. Ultrasound diagnostics in assessing the severity of fibrosis in children with chronic hepatitis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 2: 31–8. (in Russian)
21. Ricci P., Marigliano C., Cantisani V., Porfiri A., Marcantonio A., Lodise P. et al. Ultrasound evaluation of liver fibrosis: preliminary experience with acoustic structure quantification (ASQ) software. *Radiol. Med*. 2013; 118 (6): 995–1010.
22. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Gerasimova N.P., Zinovieva A.E. The relationship of serum markers of fibrosis with changes of structural and functional state of the liver in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; 2: 28–31. (in Russian)
23. Surkov A.N., Smirnov I.E., Potapov A.S., Kucherenko A.G., Tumanova E.L. The possibilities of application of serum markers of liver fibrosis in pediatric practice. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2009; 1 (3): 34–8. (in Russian)
24. Parsian H., Rahimipour A., Nouri M., Somi M.H., Qujeq D., Fard M.K., Agcheli K. Serum hyaluronic acid and laminin as biomarkers in liver fibrosis. *J. Gastrointest. Liver Dis*. 2010; 19 (2): 169–74.
25. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994; 9: 1513–20.
26. Dvoryakovskiy I.V. Ultrasound anatomy of a healthy child: a Practical guide [Ul'trazvukovaya anatomiya zdorovogo rebenka: prakticheskoe rukovodstvo]. Moscow: «Firma strom»; 2009. (in Russian)
27. Rossina A.L. Decompensated cirrhosis in Wilson's disease. *Detskie infektsii*. 2008; 7 (1): 65–6. (in Russian)
28. Karlas T., Hempel M., Tr@oltzsch M., Huster D., Günther P., Tenckhoff H. et al. Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores. *Scand. J. Gastroenterol*. 2012; 47 (11): 1353–61.
29. Chung J.H., Ahn H.S., Kim S.G., Lee Y.N., Kim Y.S., Jeong S.W. et al. The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Clin. Mol. Hepatol*. 2013; 19 (2): 156–64.
30. Shakina L.D., Smirnov I.E. Molecular markers hypoxic transformation angiofibrogenesis in the liver. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; 3: 22–8. (in Russian)

Поступила 19.02.14  
Received 19.02.14

Сведения об авторах:

**Дворяковская Галина Михайловна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: dvoryakovskaya@nczd.ru; **Четкина Татьяна Сергеевна**, канд. мед. наук, науч. сотр. гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: tchekina@rambler.ru; **Дворяковский Игорь Вячеславович**, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: dvor2009@yandex.ru; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: apotap@mail.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований ФГБУ НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru