

- years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008; 63(11): 974–80.
5. Martinez F., Godfrey S. Wheezing Disorders in the Preschool Child: Pathogenesis and Management. London: Martin Dunitz; 2003.
  6. Umanets T.R., Lapshin F.F. Bronchial asthma and wheezing phenotypes in children. *Klinicheskaya immunologiya, allergologiya, infektologiya*. 2010; 2: 66–9. (in Russian)
  7. Alm B., Erdes L., Möllborg P., Pettersson R., Norvenius S.G., Aberg N., Wennergren G. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*. 2008; 121(4): 697–702.
  8. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Smirnov I.E., Ksenzova L.D., Larkova I.A. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2014; 93(3): 92–100. (in Russian)
  9. Solov'eva N.A., Il'enkova N.A., Smirnova S.V. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2014; 17(4): 32–8. (in Russian)
  10. Paediatric Asthma / Ed Kai-Håkon Carlsen, Jorrit Gerritsen. European Respiratory Society Monograph; 2012.
  11. Stokholm J., Sevelsted A., Bonnelykke K., Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registrybased cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 631–7.
  12. Critchley I.A., Brown S.D., Traczewski M.M. et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005–2006 U.S. *Faropenem surveillance study*. 2007; 51(12): 4382–9.
  13. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Il'in A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 5: 4–14. (in Russian)
  14. Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A., Muller A., Minalu G., Faes C. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J. Antimicrob. Chemother*. 2011; 66: 3–12.
  15. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K., Strachan D.P., Weiland S.K. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733–43.
  16. Foliaki S., Pearce N., Björkstén B., Mallol J., Montefort S., von Mutius E; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III Study Group. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009; 124(5): 982–9.
  17. Marra F., Lynd L., Coombes M., Richardson K., Legal M., Fitzgerald J.M., Marra C.A. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006; 129(3): 610–8.
  18. Droste J.H., Wieringa M.H., Weyler J.J., Nelen V.J., Vermeire P.A., Van Bever H.P. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin. Exp. Allergy*. 2000; 30(11): 1547–53.
  19. Craneemail J., Kristin Wickens K. Antibiotics and asthma: a tricky tributary of the hygiene hypothesis. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2(8): 595–7.
  20. Jedrychowski W., Perera F., Mauger U., Mroz E., Flak E., Perzanowski M., Majewska R. Wheezing and asthma may be enhanced by broad antibiotics used in early childhood. Concept and results of a pharmacoepidemiology study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2011; 62(2): 189–95.
  21. Wjst M., Hoelscher B., Frye C., Wichmann H.E., Dold S., Heinrich J. Early antibiotic treatment and later asthma. *Eur. J. Med. Res*. 2001; 6(6): 263–71.
  22. Semic-Jusufagic A., Belgrave D., Pickles A., Telcian A.G., Bakhsoiliani E., Sykes A. et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2(8): 621–30.

Received 05.03.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.36-002.2-022.6-053.2-073.432

**Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Волынец Г.В., Смирнов И.Е.****ИННОВАЦИОННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ МЕТОДИКА ОЦЕНКИ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

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

Представлены результаты обследования 39 детей в возрасте от 3 до 18 лет с хроническим гепатитом С (ХГС). Диагноз установлен на основании клиничко-лабораторных и морфологических данных. Референтную группу составили 50 условно здоровых детей того же возраста. По данным традиционного ультразвукового исследования печени выделено два типа эхографических изменений паренхимы органа в зависимости от выраженности дистрофии гепатоцитов. Анализ акустической структуры паренхимы печени в визуальном, параметрическом и числовом форматах с помощью методики *Acoustic Structure Quantification* выявил новые возможности оценки стадий фиброза у детей с ХГС. Установленные акустические закономерности с учетом морфологических данных позволяют точно распределять больных ХГС по стадиям заболевания по системе *METAVIR*. При отсутствии признаков фиброза (F0) значения индекса плотности (ИП) в среднем составили 1,26 (1,21–1,27) (1,21–1,31) усл. ед., при минимальном и умеренно выраженном фиброзе (F1–2) ИП был равен 1,66 (1,56–1,77) (1,42–1,83) усл. ед., при выраженном фиброзе – 2,30 (2,11–2,47) (2,09–2,67) усл. ед., у пациента с циррозом печени его разброс был в пределах 3,4–4,2 усл. ед.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С у детей; *Acoustic Structure Quantification*; индекс плотности; ультразвуковая диагностика.

**Для цитирования:** *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18 (3): 9–14.

*Ivleva S. A., Dvoryakovskaya G. M., Dvoryakovskiy I. V., Potapov A. S., Volynets G. V., Smirnov I. E.*

THE INNOVATIVE ULTRASONIC METHOD OF ASSESSMENT OF THE LIVER PARENCHYMA IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C

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

**Для корреспонденции:** *Ивлева Светлана Анатольевна*, мл. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИЦЗД, e-mail: [ivlevaSV@gmail.com](mailto:ivlevaSV@gmail.com)

*There are presented results of the examination of 39 children aged from 3 to 18 years with chronic hepatitis C (CHC). The diagnosis was based on clinical, laboratory and morphological data. Reference group was consisted of 50 apparently healthy children of the same age. According to the data of traditional ultrasound of liver there were selected two types of changes in the organ parenchyma, depending on the severity of hepatocyte dystrophy. The analysis of the acoustic structure of the liver parenchyma in the visual, parametric and digital format with the use of the Acoustic Structure Quantification technique revealed new possibilities for evaluation of stages of fibrosis in children with CHC. Established acoustic patterns with taking into account morphological data allow to accurately distribute CHC patients on disease stage according to METAVIR system. In the absence of fibrosis signs (F0) values of the index density (ID) averaged 1.26 (1.21 - 1.27) (1.21 - 1.31) relative value units, in mild to moderate fibrosis (F1-2), ID was equal to 1.66 (1.56 - 1.77) (1.42 - 1.83) relative value units, with fibrosis score - 2.30 (2.11 - 2.47) (2.09 - 2.67) relative value units, in a patient with liver cirrhosis the range of its values was within 3.4 - 4.2 relative value units*

**Key words:** *chronic hepatitis C in children; Acoustic Structure Quantification; density index; ultrasound diagnostics.*

**Citation:** *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015; 18(3): 9–14. (In Russ.)*

**В** этиологической структуре хронических гепатитов (ХГ) значительное место занимает ХГ С (Hepatitis C Virus, HCV). Сегодня в мире насчитывается более 180 млн инфицированных HCV [1–3]. Распространенность вирусного гепатита С у детей в развитых странах колеблется от 0,1 до 0,4%, в возрастном составе преобладают лица подросткового возраста с максимальными показателями заболеваемости. Все большую актуальность приобретает эпидемиологическая значимость перинатального инфицирования ХГС, так как последний считается одним из самых значимых путей распространения инфекции в последующих поколениях [3, 4].

ХГС нередко протекает латентно и остается нераспознанным. У 15–20% больных ХГС может завершиться спонтанным выздоровлением, а у 80–85% – развитием тяжелых осложнений: цирроза печени (20%) или гепатоцеллюлярной карциномы (1–4%) и постановкой в лист ожидания для трансплантации печени [1, 5, 6].

Высокая и повсеместная распространенность вируса HCV, малосимптомность течения и прогрессирование процесса обуславливают медико-социальное значение HCV-инфекции у детей, которая сопровождается, как правило, слабой или умеренной активностью воспаления и редко приводит к развитию выраженного фиброза и цирроза печени (ЦП). Нет единого мнения по вопросу выраженности фиброза и темпов развития ЦП в исходе ХГС у детей [6–9]. Формирование осложнений зависит от двух противоположно направленных процессов – ангиофиброгенеза и фибролиза [9, 10]. По имеющимся данным, из 6 основных генотипов вируса отмечается рост частоты выявления генотипов HCV 3а и 1а, с которыми обычно связывают ускоренное фиброзирование печени [1, 3, 6]. Оценка степени фиброза является определяющим прогностическим фактором течения заболевания, что указывает на важность раннего выявления фиброза [9, 11]. Отсутствие выраженной клинической и лабораторной симптоматики при этой форме патологии у детей затрудняет и усложняет диагностический процесс. Проведение инвазивных диагностических процедур, особенно у детей раннего возраста, нередко связано с такими осложнениями, как кровотечение, внутриспеченочные гематомы, желчный перитонит, инфекция и боль в месте пункции [1, 12]. Однако морфологическое исследование, несмотря

на инвазивность, является золотым стандартом диагностики с системой балльной оценки активности и стадии фиброза по шкале METAVIR [2, 13].

К альтернативным неинвазивным методам диагностики следует отнести определение сывороточных маркеров фиброза печени, однако для выявления промежуточных стадий фиброза эти способы еще недостаточно информативны [7, 8]. В связи с этим в современных условиях ультразвуковые (УЗ) системы экспертного класса Aplio представляют альтернативные неинвазивные методики: фиброэластометрию (ФЭМ) и Acoustic Structure Quantification (Live ASQ) [14–16]. Применение ФЭМ ограничено при жировом гепатозе, она нечувствительна в отношении отсутствия и слабовыраженного фиброза. Однако этот метод может использоваться как скрининг-метод для выявления фиброза у детей с хроническими заболеваниями печени при сравнении с биохимическими и морфологическими данными [17–19].

ASQ дает ценную дополнительную информацию о количественном анализе акустической структуры паренхимы печени в визуальном, параметрическом и числовом форматах, что повышает уровень и достоверность диагностики. Live ASQ можно использовать для определения стадии и последующего наблюдения за патологическими процессами, сопровождающимися развитием фиброзной ткани. С помощью методики Live ASQ возможны долгосрочное наблюдение и контроль за результатами противовирусной терапии [11, 17, 20].

Целью исследования явилась оценка паренхимы печени и стадии фиброза у детей с ХГС с использованием инновационной диагностической УЗ-технологии Acoustic Structure Quantification.

#### Материалы и методы

Обследовано 39 детей в возрасте от 3 до 18 лет с ХГС. Референтную группу составили 50 условно здоровых детей того же возраста.

Клиническая картина ХГС у обследованных детей характеризовалась малосимптомностью. Основными клиническими синдромами были: астенический (21%), диспептический (6%) и геморрагический (6%), внепеченочные проявления в виде телеангиэктазий и пальмарной эритемы (14%). Всем детям были проведены лабораторно-инструментальные исследования: каче-

ственное и количественное определение рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции; генотипирование вируса; клиническое и биохимическое исследования крови; вирусологический мониторинг в соответствии с рекомендациями EASL [20].

УЗ-исследование состояло из традиционного исследования органов брюшной полости с помощью УЗ-аппарата Toshiba Aplio XG V4 (конвексные датчики с частотами 6–8 МГц и линейные датчики с частотами 10–14 МГц) по общепринятым методикам с введением в протокол данных количественного анализа акустической структуры паренхимы печени и степени выраженности фиброза – Live ASQ. Функция ASQ включала три варианта оценки: цветовое кодирование, построение гистограммы и количественный анализ акустической структуры с определением стадии фиброза на основании значений индекса плотности (ИП) паренхимы печени [11, 14, 17]. ИП измеряли в каждом исследуемом участке печени 3 раза, определяли среднюю величину, которая являлась окончательным результатом.

Сравнительный анализ УЗ- и морфологических данных выполнен у всех 39 пациентов. Морфологическая оценка стадии фиброза 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) [2, 13].

Все полученные данные обработаны статистически с помощью программы Statistica 6.1 for Windows (StatSoft). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные, не подчинявшиеся нормальному распределению, были представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей, минимального – максимального значений.

### Результаты и обсуждение

По результатам пункционной биопсии у 16 больных определялась минимальная степень активности процесса, у 11 детей – низкая и у 12 пациентов – умеренная. Высокая степень активности не обнаружена ни в одном случае. Оценка выраженности фиброза показала его отсутствие в ткани печени у 11 пациентов, минимально выраженный фиброз у 24 больных и выраженный фиброз у 3 детей, цирроз печени – у 1 ребенка.

В таблице объединены УЗ-показатели минимальной и умеренной стадий фиброза, поскольку достоверной разницы между ними выявлено не было.

Для проверки информативности данных ИП был проведен ROC-анализ полученных результатов, который продемонстрировал хорошее качество прогностической модели для минимально и умеренно выраженного фиброза ( $AUC=0,794$  (0,698 – 0,891),  $p < 0,05$ ) и очень хорошее качество для выраженного фиброза ( $AUC=0,875$  (0,809 – 0,941),  $p < 0,05$ ).

По данным традиционного УЗ-исследования у детей с ХГС определялось умеренное увеличение размеров печени по сравнению с нормой [14, 18], что объяснялось низким уровнем воспалительной активности в паренхиме печени. В основном выявлялась минимальная активность сывороточных трансаминаз, и у 32% пациентов отмечалось повышение их уровня до трех норм.

У детей с ХГС наблюдалось два эхографических типа неоднородности паренхимы печени, что по морфологическим данным соответствовало двум типам дистрофии гепатоцитов [6,11]. У 28 (73%) больных по данным УЗ-исследования определялась мелкоочаговая диффузная неоднородность паренхимы без ослабления УЗ в дистальных отделах печени с нормальной визуализацией диафрагмы и стенок мелких ветвей воротной вены, что характерно для крупнокапельного ожирения гепатоцитов [18]. Морфологически у этих больных отмечалось преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над гидропической. Помимо стеатоза печени, выявлено избыточное отложение железа в ткани органа, что может способствовать прогрессированию заболевания и снижать эффективность противовирусной терапии [19]. Среднеочаговая диффузная неоднородность установлена у 11 (27%) больных, и по гистологическим данным это соответствовало преобладанию гидропической дистрофии гепатоцитов.

У половины обследованных детей имели место УЗ-признаки дискинезии желчевыводящих путей: увеличение размеров желчного пузыря, его различные деформации и, как правило, снижение сократительной функции. УЗ-признаки холестаза проявлялись гиперэхогенными тяжами по ходу ветвей воротной вены, нередко неравномерно утолщенными. Это подтверждалось биохимическими признаками холестаза: повышение уровня  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы до 42 МЕ/л (норма 5–35 МЕ/л), щелочной фосфатазы

Данные индекса плотности у детей с ХГС в зависимости от стадии фиброза паренхимы печени

УЗ-параметры	Референтная группа ( $n = 50$ )	Отсутствие фиброза (F0) ( $n = 11$ )	Минимальный и умеренный фиброз (F1–F2) ( $n = 24$ )	Выраженный фиброз (F3) ( $n = 3$ )	Цирроз печени (F4) ( $n = 1$ )
Индекс плотности (по данным ASQ), усл.ед.	0,98 0,92–1,08 0,70–1,19	1,26* 1,21–1,27 1,21–1,31	1,66* 1,56–1,77 1,42–1,83	2,30* 2,11–2,47 2,09–2,67	3,4–4,2*

Примечание. На первой строке ячейки представлена медиана, на второй – 25–75-й перцентили, на третьей – минимальное–максимальное значения. Звездочкой обозначена статистическая значимость различий показателей при сравнении с нормативными данными.



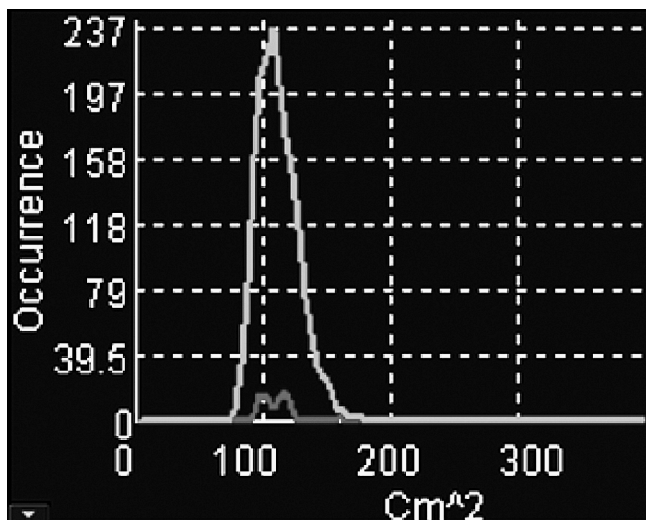


Рис. 1. Гистограмма ребенка с ХГС при отсутствии фиброза.

до 734 МЕ/л (норма 50–600 МЕ/л) и данными морфологического исследования: пролиферация желчных протоков с гиперплазией эпителия или деструкции с гибелью эндотелиальной выстилки. Иногда отмечалось развитие перидуктального склероза с большим количеством фибрилл коллагена вокруг желчного протока [2, 16].

По данным УЗ-исследования, у 28 детей с ХГС в области ворот печени определялись единичные или множественные лимфатические узлы небольших размеров овальной формы, гипэзогенные, однородной структуры. У 7 больных визуализировались множественные мелкие мезентериальные лимфатические узлы. Эти УЗ-признаки указывали на хронизацию HCV-инфекции, важным механизмом которой является формирование внепеченочного депо вируса, локализованного прежде всего в лимфоидной ткани, что определяет возможность формирования аутоиммунных форм патологии и также уменьшает эффективность противовирусной терапии [4, 20].

Использование методики ASQ сделало возможной неинвазивную оценку состояния паренхимы печени и стадии фиброза не только качественно, но и количественно. По данным цветового кодирования индивидуально у каждого конкретного больного мы определяли объем функционирующей паренхимы (зеленый тон) и выраженность фиброза (красный тон). Гистограмма и функция вероятности плотности (Probability density function – PDF), представленная в виде кривой распределения Рэля и отражающая фиксированные параметры нормальной ткани печени, графически определяют однородность ее структуры: чем гомогеннее ткань, тем меньше вариаций на кривых (рис. 1, 2).

Количественная оценка стадии фиброза основана на определении ИП в каждом интересующем участке паренхимы печени. Сравнительный анализ цифровых значений ИП (данные Ratio на эхограмме) и морфологических данных у 11 из 39 обследованных детей с ХГС показал отсутствие фиброза (F0). Значение ИП в среднем составило 1,26 (1,21–1,27) (1,21–1,31) усл. ед., что достоверно не различалось с данными у

практически здоровых детей (см. таблицу). При цветовом кодировании паренхимы отмечалось преобладание зеленого тона. Красным цветом окрашивались соединительнотканые структуры: капсула, область ворот печени и тяжи по ходу ствола воротной вены. На гистограмме и кривой распределения Рэля вариации практически отсутствовали (см. рис. 1).

У 24 больных ИП в среднем составил 1,66 (1,56–1,77) (1,42–1,83) усл. ед., что соответствовало стадии минимального и умеренно выраженного фиброза [11] и подтверждалось данными морфологического исследования (F1 – F2). При цветовом кодировании красный тон распределялся по ходу не только ствола воротной вены, но и ее сегментарных ветвей. На гистограмме и кривой Рэля отмечались немногочисленные вариации. На кривой вероятности плотности вариации выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени до 1,0 по оси ординат.

У 3 детей ИП составил 2,30 (2,11–2,47) (2,09–2,67) усл. ед., что по ультразвуковым и гистологическим данным соответствовало стадии выраженного фиброза (F3). При наложении цветового кода на паренхиму печени красный тон определялся как по ходу ветвей воротной вены, так и отдельными участками в паренхиме печени. Наличие множества вариаций на гистограмме и кривой вероятности плотности с интересующих участков паренхимы указывало на выраженность фиброза печени (см. рис. 2).

У одного ребенка при традиционном УЗ-исследовании печени на фоне тяжести рисунка паренхимы определялись изо- и гипэзогенные узлы небольших размеров (5–10 × 3–8,8 мм) однородной структуры. Отмечались увеличение селезенки, неоднородность ее паренхимы, множественные внутриорганные ветви селезеночной вены с гиперэзогенными стенками. Увеличение объемного кровотока по сосудам портальной системы, несмотря на снижение скорости, было обусловлено расширением диаметра стволов воротной и селезеночной вен. Повышался индекс резистентности в сосудах чревного ствола. Такая УЗ-картина соответствовала эхографическим признакам цирроза печени, что подтверждалось данными морфологического ис-

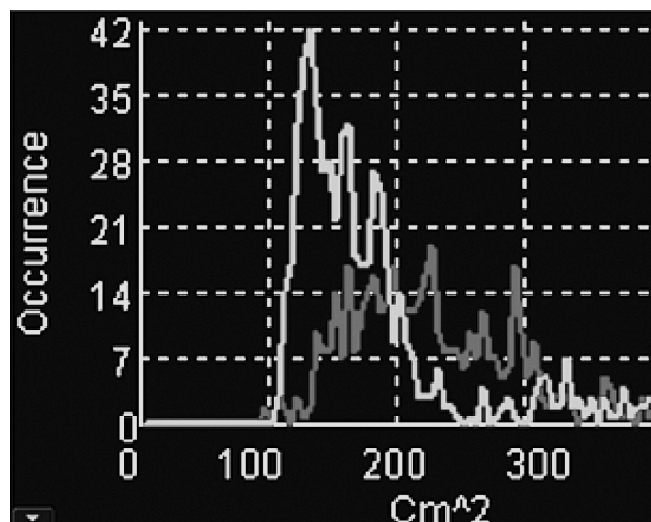


Рис. 2. Гистограмма ребенка с ХГС при выраженном фиброзе.

следования (F4) и ASQ. При цветовом кодировании преобладал красный тон, на гистограмме и кривой Рэля множество вариаций, которые выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени, достигая отметки 1,2–1,5 по оси ординат. Значения ИП с различных участков паренхимы были в пределах 3,4–4,2 усл.ед. (см. таблицу). При этом нужно учитывать, что в педиатрической практике цирроз печени HCV-этиологии наблюдается значительно реже, чем у взрослых, поскольку заражение чаще происходит в детстве, а клинически выраженные ХГС и ЦП формируются уже у взрослых.

Таким образом, опыт применения инновационной неинвазивной УЗ-методики количественного анализа акустической структуры паренхимы печени у детей с ХГС показал высокую информативность таких показателей, как объем функционирующей паренхимы и значение ИП. Выявлена взаимосвязь между показателем ИП и гистологической степенью выраженности фиброза. ИП может быть использован как маркер стадии фиброза печени, что создает возможности для раннего выявления и позволяет проследить за его формированием у каждого конкретного больного, установить стадию процесса и отказаться от дополнительных инвазивных исследований у детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. *Инфекционная гепатология: Руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2012.
- Каганов Б.С. *Детская гепатология*. М.: Династия; 2009.
- Котович М.М., Манеров Ф.К., Карнаухова Н.А. Клинико-морфологические особенности при хроническом гепатите С у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2013; 12(4): 31–4.
- Скворцова Т.А., Волицев Г.В., Потапов А.С., Семикина Е.Л. Частота встречаемости побочных явлений интерферонотерапии у детей с хроническими вирусными гепатитами С. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(3): 70–3.
- González-Peralta R.P., Langham M.R. Jr, Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K., Schwarz K.B. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48(5): 630–5.
- Чуелов С.Б., Лейбман Е.А., Чередниченко Т.В., Россина А.Л., Николаева Л.И., Самохвалов Е.И. Цирроз печени при хроническом гепатите С у детей. *Детские инфекции*. 2013; 12(4): 27–30.
- Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Герасимова Н.П., Зиновьева А.Е. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброзирования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 2: 28–31.
- Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Кучеренко А.Г., Туманова Е.Л. Возможности применения сывороточных маркеров фиброзирования печени в педиатрической практике. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1(3): 34–8.
- Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Кучеренко А.Г., Туманова Е.Л. Динамика маркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2009; 3: 23–7.
- Шакина Л.Д., Смирнов И.Е. Молекулярные маркеры гипоксической трансформации ангиофиброгенеза в печени. *Молекулярная медицина*. 2012; 3: 22–8.
- 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.
- Garcia G., Keeffe E.B. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(11): 3053–5.
- Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology: Principles and Practice: History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy*. 2nd ed. Springer; 2005.
- 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.
- Дворяковская Г.М., Симонова О.И., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Сурков А.Н., Горбунова М.О., Смирнов И.Е. Количественная ультразвуковая оценка фиброза печени у детей с муковисцидозом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 2: 36–42.
- Дворяковский И.В., ред. *Ультразвуковая анатомия здорового ребенка: Практическое руководство*. М.: ООО «Фирма «Стром»». 2009.
- Kuroda H.H., Kakisaka K.K., Kamiyama N.N. et al. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(29): 3889–95.
- Дворяковская Г.М., Кутырева Е.Н., Дворяковский И.В., Строкова Т.В., Ивлева С.А., Каганов Б.С. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей по данным ультразвуковой диагностики. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2012; 4: 53–61.
- Дворяковская Г.М., Полякова С.И., Смирнов И.Е., Дворяковский И.В., Ивлева С.А. Ультразвуковая диагностика диффузных заболеваний печени у детей с вторичным гемохроматозом. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 3: 23–8.
- Lange C.M., Zeuzem S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2013; 58: 583–92.

Поступила 05.03.15

#### REFERENCES

- Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. *Infectious Hepatology: A Guide for Physicians. [Infektsionnaya gepatologiya]*. Moscow: GEOTAR Media; 2012. (in Russian)
- Kaganov B.S. *Pediatric Hepatology*. Moscow: Dinastiya; 2009. (in Russian)
- Kotovich M.M., Manerov F.K., Karnaukhova N.A. Clinico-morphological features of chronic hepatitis C in children of early age. *Detskie infektsii*. 2013; 12(4): 31–4. (in Russian)
- Skvortsova T.A., Volynets G.V., Potapov A.C., Semikina E.L. The frequency of occurrence of side effects of interferon therapy in children with chronic viral hepatitis C. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2013; 12(3): 70–3. (in Russian)
- González-Peralta R.P., Langham M.R. Jr, Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K., Schwarz K.B. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48(5): 630–5.
- Chuelov S.B., Leybman E.A., Cherednichenko T.V., Rossina A.L., Nikolaeva L.I., Samokhvalov E.I. Cirrhosis in chronic hepatitis C in children. *Detskie infektsii*. 2013; 12(4): 27–30.
- Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Gerasimova N.P., Zinov'yeva 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)
- 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)
- 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)
- Shakina L.D., Smirnov I.E. Molecular markers hypoxic transformation angiogenesis in the liver. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012; 3: 22–8. (in Russian)
- 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)
- Garcia G., Keeffe E.B. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(11): 3053–5.
- Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology: Principles and Practice: History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy*. 2nd ed. Springer; 2005.
- 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)
- Dvoryakovskaya G.M., Simonova O.I., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Surkov A.N., Gorbunova M.O., Smirnov I.E. Non-alcoholic fatty liver disease in children, according to the ultrasonic diagnostic. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2014; 2: 36–42. (in Russian)



16. Dvoryakovskiy I.V., ed. *Ultrasound Anatomy of a Healthy Child: A Practical Guide*. [Ультразвуковая анатомия здорового ребенка]. Moscow: ООО «Firma «Strom»», 2009. (in Russian)
17. Kuroda H.H., Kakisaka K.K., Kamiyama N.N. et al. Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (29): 3889-95.
18. Dvoryakovskaya G.M., Kutyreva E.N., Dvoryakovskiy I.V., Stroko-va T.V., Ivleva S.A., Kaganov B.S. Non-alcoholic fatty liver disease in children, according to the ultrasonic diagnostic. *Ultrazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2012; 4: 53–61. (in Russian)
19. Dvoryakovskaya G.M., Polyakova S.I., Smirnov I.E., Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A. Ultrasound diagnosis of diffuse liver disease in children with secondary hemochromatosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; 3: 23–8. (in Russian)
20. Lange C.M., Zeuzem S. Perspectives and challenges of interferon-free therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2013, 58: 583–92.

Received 05.03.15

Сведения об авторах:

**Дворяковская Галина Михайловна**, к.м.н., ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики ФГБНУ НЦЗД, e-mail: dvoryakovskaya@nczd.ru;

**Дворяковский Игорь Вячеславович**, д.м.н., проф., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГБНУ НЦЗД, e-mail: dvor2009@yandex.ru;

**Потапов Александр Сергеевич**, д.м.н., проф., зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, e-mail: apotap@mail.ru;

**Вольнец Галина Васильевна**, д.м.н., проф. гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, e-mail: e-mail: volynets@nczd.ru;

**Смирнов Иван Евгеньевич**, д.м.н., проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований ФГБНУ НЦЗД, e-mail: smirnov@nczd.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.34-002-06:616.155.194.02]-092:612.018.2

Анушенко А.О., Гордеева О.Б., Потапов А.С., Ботвиньева В.В., Цимбалова Е.Г.

## РОЛЬ ГЕПСИДИНА В РАЗВИТИИ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

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

Анемия является частым осложнением и внекишечным проявлением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Представлены данные количественного анализа гепсидина в сыворотке крови больных ВЗК для дифференциальной диагностики различных вариантов анемии. Обследовано 186 детей с ВЗК в возрасте от 1 года до 18 лет, (средний возраст  $13 \pm 4,7$  года). Из них было 57 больных язвенным колитом и 81 – болезнью Крона с длительностью заболевания от 2 мес до 12 лет. 48 условно здоровых детей того же возраста составили референтную группу. Установлено, что у больных ВЗК вне зависимости от наличия анемии содержание гепсидина в крови увеличено по сравнению со здоровыми донорами. Анализ показал, что только больные с изолированной анемией хронических заболеваний (АХЗ) имели существенно увеличенные концентрации гепсидина в крови по сравнению с детьми без анемии, изолированной железодефицитной анемией и смешанной формой анемии. Площадь под кривой (AUC) для гепсидина при сравнении больных со смешанной формой анемии и изолированной АХЗ составила 0,81 и среди всех параметров обмена железа была самой большой, что позволило использовать данный параметр для дифференциальной диагностики различных форм анемии при ВЗК. Авторы полагают, что измерение уровня гепсидина в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного маркера анемии у детей с ВЗК.

**Ключевые слова:** гепсидин; анемия; воспалительные заболевания кишечника у детей; анемия хронических заболеваний.

**Для цитирования:** *Российский педиатрический журнал.* 2015; 18 (3): 14–20.

Anushenko A.O., Gordeeva O. B., Potapov A. S., Botvin'eva V. V., Tsimbalova E. G.

## THE ROLE OF HEPCIDIN IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIA IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

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

Anemia is a common complication and extraintestinal manifestation of the inflammatory bowel disease (IBD). There are presented data of the quantitative analysis of hepcidin in the serum of IBD patients for the differential diagnosis of various variants of anemia. The study involved 186 IBD patients aged from 1 year to 18 years (mean age  $13 \pm 4,7$  years). Out of them there were 57 patients with ulcerative colitis and 81 - with Crohn's disease, with the disease duration from 2 months up to 12 years. 48 apparently healthy children of the same age were considered as the reference group. In IBD patients, regardless of the presence of anemia hepcidin blood level was established to be elevated if compared with healthy donors. The analysis showed that only patients with isolated anemia of chronic disease (ACD) had a significant increase in the blood concentration of hepcidin if compared to children without anemia, isolated iron deficiency anemia and mixed anemia. The area under the curve (AUC) for hepcidin when comparing patients with mixed anemia and cases with isolated ACD was 0.81, and among all the indices of iron metabolism it was the largest that has allowed to use this index for the differential diagnosis of various pathogenic variants of anemia in IBD. The authors believe that the measurement of hepcidin serum level can be used as an additional marker of anemia in children with IBD.

**Key words:** hepcidin; anemia; inflammatory bowel disease; anemia of chronic diseases

**Citation:** *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal.* 2015; 18(3): 14–20. (In Russ.)

**Для корреспонденции:** Анушенко Антон Олегович, аспирант гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, e-mail: anoushenko@gmail.com