

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.37-004-08-073.432.1

Г.М. Дворяковская, С.А. Ивлева, И.В. Дворяковский, А.Н. Сурков, О.И. Симонова

ИННОВАЦИОННЫЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

Представлены данные ультразвуковой количественной оценки структуры паренхимы печени с помощью системы Acoustic Structure Quantification и фиброэластометрии. Обследовано 126 детей в возрасте от 2 мес до 18 лет с легочно-кишечной формой муковисцидоза (МВ). Установлено, что ультразвуковыми признаками, характеризующими эффективность проводимой терапии МВ, являются: уменьшение размеров и снижение эхогенности паренхимы печени, улучшение параметров внутривенной гемодинамики в виде нормализации формы кривой кровотока по средней печеночной вене, стабилизация стадии фиброза, уменьшение размеров поджелудочной железы и количества кист в ее паренхиме.

Ключевые слова: муковисцидоз у детей, фиброз печени, фиброэластометрия, ультразвуковое исследование печени, терапия

G. M. Dvoryakovskaya, S. A. Ivleva, I. V. Dvoryakovskiy, A. N. Surkov, O. I. Simonova

THE INNOVATIVE ULTRASONIC TECHNOLOGIES IN THE EVALUATION OF THE EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

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

There are reported data of ultrasonic quantitative assessment of the structure of the liver parenchyma with the aid of Acoustic Structure Quantification and fibroelastometry. There were examined 126 children aged from 2 months to 18 years with pulmonary intestinal form of cystic fibrosis (CF). The ultrasonographic signs of the efficacy of the therapy of CF were established to be the reduction in size and echogenicity of the liver parenchyma, the improvement of intrahepatic hemodynamic parameters in the form of normalization of the shape of the blood flow curve in the middle hepatic vein, the stabilization stage of fibrosis, reduction in the size of the pancreas and the number of cysts in her parenchyma.

Key words: cystic fibrosis in children, liver fibrosis, fibroelastometry, liver ultrasound, therapy

Муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной железы, E84.0-84.9) – системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжелыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Лечение и социальная реабилитация больных муковисцидозом (МВ) являются актуальными проблемами педиатрии [3, 4]. Кишечный синдром при МВ у детей обусловлен прежде всего выраженными изменениями в панкреато-гепатобилиарной системе, которые развиваются вторично и являются прямым следствием сгущения секрета экзокринных желез, что, в свою очередь приводит к формированию мультисистемной патологии [5, 6].

Лечение больных МВ зависит от возраста, формы и течения заболевания, характера ферментных нарушений и определяется степенью вовлечения в процесс

органов и систем больного. Базисная терапия у детей складывается из комплекса лекарственных (антибактериальные, муколитические, бронхолитические, гепатотропные препараты, ферменты поджелудочной железы) и немедикаментозных видов терапии, а также лечения осложнений [3, 7]. В базисной комплексной терапии заместительная ферментотерапия играет ключевую роль, поскольку практически у всех больных МВ отмечают панкреатическую недостаточность той или иной степени [6, 8]. Ранняя диагностика МВ позволяет избежать многих сложных и дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий. Немаловажную роль на первом этапе обследования больных МВ и в дальнейшем для динамической оценки влияния медикаментозного лечения на состояние паренхимы печени и ее гемодинамику играет ультразвуковое исследование (УЗИ) [9, 10]. Несмотря на широкое распространение методов УЗИ в диагностике различных форм патологии печени [11–13], комплексное использование инновационных технологий УЗИ, таких как количественная оценка структуры паренхимы печени – Acoustic Structure Quantification (ASQ) и фиброэластометрия (ФЭМ), у детей с МВ до последнего времени не проводилось [14, 15].

Для корреспонденции: Дворяковская Галина Михайловна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики ФГБУ “Научный центр здоровья детей” РАМН НИИ Педиатрии, e-mail: dvoryakovskaya@nczd.ru

В связи с этим целью нашей работы явилось определение диагностической эффективности этих инновационных технологий у детей с МВ на фоне его комплексного лечения.

Материалы и методы

Обследовано 126 детей в возрасте от 2 мес до 18 лет с легочно-кишечной формой МВ. Течение заболевания у 91 больного МВ расценивалось как среднетяжелое, у 35 – тяжелое. У всех больных было получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий с доказанной эффективностью. Диагноз МВ устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного обследования с анализом анамнестических данных, ДНКа-диагностики с определением генотипа и подтверждался положительным потовым тестом, который проводился неоднократно классическим методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону–Куку (1959) титрованием хлором, а также на аппаратах Нанодакт и Макродакт [2, 3, 7]. Результаты этих анализов у больных были положительными. У всех больных МВ концентрация хлоридов в потовой жидкости по методу Гибсона–Кука составляла в среднем $81,5 \pm 1,4$ ммоль/л (верхняя граница нормы 60 ммоль/л) при достаточной навеске пота более 100 мг.

Экзокринная недостаточность различной степени выраженности была выявлена у всех обследованных больных. Показатели фекальной панкреатической эластазы-1 в среднем составили $9,6 \pm 2,8$ мкг/г при норме более 200 мкг/г.

У 97 пациентов при пальпации печень была увеличена и выступала из-под края реберной дуги на 1–3 см. В сыворотке крови отмечались биохимические маркеры холестаза (у 68 больных) и цитолиза (у 32 детей): повышение активности трансаминаз у 62 детей (АЛТ от 48 до 195 Ед/л, АСТ от 48 до 273 Ед/л), уровня щелочной фосфатазы у 75 пациентов в пределах от 350 до 497 Ед/л и γ -глутаминтранспептидазы от 47 до 250 Ед/л у 36 детей [16, 17]. Билирубин в сыворотке крови был в пределах нормальных значений.

Всем детям проводилось УЗИ органов брюшной полости в режиме серой шкалы и доплерографическое исследование кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола с помощью ультразвуковой диагностической системы Toshiba Aplio XG V4 (конвексный датчик с частотами 6–8 МГц и линейный датчик с частотами 10–14 МГц).

Поскольку биопсия печени не была включена в алгоритм обследования больных МВ, существенным дополнением в оценке паренхимы печени, помимо традиционного УЗИ, явилось использование неинвазивных количественных методик УЗИ: ФЭМ и ASQ [12, 14, 18]. Биопсия печени как исключение была проведена 2 пациентам с острым кровотечением из варикозных вен пищевода в ходе хирургического вмешательства с последующим морфологическим исследованием паренхимы печени. ФЭМ выполняли на аппарате FibroScan (Echosens, Франция) по стандартной методике в проекции правой доли печени по передней или срединной подмышечной линии в VIII-

XI межреберье. Эластичность (в кПа) количественно указывала на степень выраженности фиброза в данной области паренхимы печени.

ASQ проводилась с помощью ультразвуковой системы Toshiba Aplio XG V4 (конвексный датчик с частотами 6–8 МГц) и включала три варианта оценки структуры печени и степени выраженности фиброза: построение гистограммы, цветное кодирование и сравнительный анализ с определением индекса плотности (ИП) [11, 12, 14].

Группу сравнения составили 127 детей с хроническими гепатитами различной этиологии [12, 20]. Морфологическая оценка стадии 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) [10, 19]. Референтную группу составили 50 условно здоровых детей [7].

Базисная терапия начиналась сразу после установления диагноза МВ. УЗИ проводилось до начала лечения (исходные данные) и на фоне базисной терапии каждый месяц первые полгода и далее каждые 6 мес. Терапия была направлена на коррекцию нарушения панкреато-гепатобилиарной системы. При наличии биохимических маркеров холестаза использовался урсосан в дозировке от 20 до 30 мг/кг/сут постоянно. Больные получали креон «10.000» и креон «25.000». Подбор дозы проводился индивидуально по количеству единиц липазы на 1 кг массы тела в день [7]. В базисную терапию включались также ингаляции с антибиотиками и с дорназой альфа, антибиотики внутривенно или внутрь, бронхолитики. В обязательном порядке пациенты занимались кинезитерапией (проводили специальную дыхательную гимнастику и дренаж бронхиального дерева). После выписки из стационара назначались гепатопротективные средства (карсил, липоевая кислота, гепабене, эссенциале) в течение 1–2 мес несколько курсов в год.

Все полученные данные обработаны статистически и представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей, минимального – максимального значения. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании исходных ультразвуковых данных с учетом морфологических признаков степени выраженности фиброза в группе сравнения дети с МВ были распределены на 4 группы. 1-ю группу составили 25 детей с МВ без признаков фиброза в паренхиме печени (F0); во 2-й группе у 38 пациентов определялся минимальный и умеренно выраженный фиброз (F1-2); в 3-ю группу вошли 37 детей с признаками выраженного фиброза (F3); и 26 пациентов составили 4-ю группу с билиарным циррозом печени (F4) (см. таблицу).

У больных 1-й группы до начала лечения в среднем определялись небольшое увеличение размеров печени без изменения структуры паренхимы и ультразвуковые признаки холестаза. Следует заметить,

Динамика ультразвуковых параметров на фоне лечения (через 6 мес) детей с МВ в зависимости от стадии фиброза печени

| Ультразвуковые параметры | Контрольная группа (n=50) | 1-я группа (n=25) | | 2-я группа (n=38) | | 3-я группа (n=37) | | 4-я группа (n=11) | |
|------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | | до лечения | после лечения |
| Верхненижние размеры печени: | | | | | | | | | |
| правая доля | 98 | 102 | 94 | 106 | 96 | 109* | 97 | 128* | 126 |
| | 78–102 | 87–108 | 87–101 | 101–120 | 78–105 | 105–119 | 85–112 | 105–142 | 105–140 |
| | 74–110 | 71–125 | 66–104 | 86–138 | 78–118 | 95–150 | 82–146 | 96–150 | 95–146 |
| левая доля | 65 | 65 | 56 | 78 | 63 | 71* | 58 | 100* | 90 |
| | 48–68 | 57–71 | 48–64 | 69–84 | 55–69 | 69–79 | 55–60 | 85–102 | 80–96 |
| | 45–80 | 49–95 | 31–73 | 54–108 | 40–86 | 69–110 | 52–93 | 85–109 | 78–100 |
| ИП по данным ASQ | 0,98 | 1,23* | 1,20 | 1,56* | 1,59 | 2,04* | 2,30 | 3,69* | 3,91 |
| | 0,92–1,08 | 1,21–1,25 | 1,18–1,23 | 1,43–1,67 | 1,40–1,62 | 1,95–2,20 | 1,90–2,50 | 3,50–4,00 | 3,60–4,02 |
| | 0,70–1,19 | 1,21–1,28 | 1,14–1,25 | 1,29–1,79 | 1,25–1,76 | 1,84–2,70 | 1,84–2,65 | 3,30–4,04 | 3,30–4,06 |
| ФЭМ: | | | | | | | | | |
| эластичность, кПа | 2,40 | 4,30* | 3,95 | 5,50* | 4,90 | 10,70* | 8,90 | 25,50* | 29,60 |
| | 1,70–2,80 | 3,40–5,20 | 3,60–4,80 | 3,95–6,10 | 3,60–5,80 | 7,80–11,10 | 7,00–11,00 | 15,45–36,0 | 18,00–36,00 |
| | 1,50–3,00 | 3,00–5,60 | 3,00–5,20 | 3,00–6,50 | 3,00–6,30 | 6,60–12,50 | 6,20–12,60 | 12,60–40,00 | 12,80–40,30 |

Примечание. На первой строке ячейки представлена медиана, на второй – 25–75-й процентиль, на третьей – минимальное – максимальное значение; * – достоверность различий показателей при сравнении с нормативными данными.

что по данным традиционного УЗИ, учитывая близкое расположение ветвей воротной вены и внутрипеченочного желчного протока (междольковая печеночная триада), такие ультразвуковые признаки, как холестаз (неравномерно утолщенные стенки внутрипеченочных желчных протоков) и минимально выраженный фиброз (уплотнение по ходу ветвей воротной вены), различить трудно. Поэтому в таблице нами объединены ультразвуковые показатели минимальной и умеренной стадии фиброза, поскольку достоверной разницы между ними выявлено не было ($p \geq 0,05$).

По данным ASQ при цветовом кодировании паренхима окрашивалась в зеленый тон, за исключением соединительнотканых структур капсулы и области ворот печени, что свидетельствовало об отсутствии фиброза и подтверждалось значением ИП – 1,23 (1,21–1,25) (1,21–1,28) и показателя эластичности – 4,3 (3,4–5,2) (3,0–5,6), кПа, которые достоверно не отличались от данных у здоровых детей (см. таблицу). Кривая кровотока по средней печеночной вене, форма которой зависит от эластичности паренхимы печени и степени выраженности фиброза, имела нормальную трехфазную форму, что также указывало на отсутствие фиброза в пользу холестаза.

У больных 2-й и 3-й групп с минимальным, умеренно выраженным и выраженным фиброзом увеличение размеров печени существенно не различалось

по сравнению с возрастными нормами [14, 18]. У 26 из 38 пациентов 2-й группы и у 12 из 37 больных 3-й группы отмечалась минимальная степень выраженности диффузных изменений паренхимы в виде мелкоочаговой диффузной неоднородности с нормальной визуализацией диафрагмы и стенок мелких ветвей воротной вены. Такая картина УЗИ чаще выявляется при крупнокапельном ожирении [9, 21]. У остальных детей 2-й группы (12 пациентов) и 16 больных 3-й группы определялась средняя степень диффузных изменений печени с ослаблением визуализации стенок сосудов и диафрагмы на $\frac{1}{4}$ глубины печени, что может быть при мелкокапельном ожирении [21].

Показатели кровотока по сосудам портальной системы и чревного ствола, которые зависят от степени выраженности фиброза в паренхиме печени, у пациентов двух первых групп существенно не отличались от нормативных показателей. При отсутствии и при минимально или умеренно выраженном фиброзе кривая кровотока по средней печеночной вене имела нормальную трехфазную форму.

Жировая дистрофия гепатоцитов, выявленная нами у 28 из 37 пациентов 3-й группы с диффузными изменениями паренхимы печени, вызывая ослабление прохождения ультразвука, скрывает истинные изменения паренхимы печени. Лишь двухфазная форма кривой кровотока по печеночным венам свидетельствовала о снижении эластичности паренхимы. У 9

детей 3-й группы определялась тяжесть печеночного рисунка и линейная форма кривых кровотока по печеночным венам, что соответствовало ультразвуковым признакам выраженного фиброза, а, возможно, и цирроза печени. Однако, учитывая тот факт, что достоверных изменений портального и чревного кровотока выявлено не было, ограничились стадией выраженного фиброза.

У 26 больных 4-й группы определялись ультразвуковые признаки билиарного цирроза печени: у 10 пациентов тяжесть печеночного рисунка и у 16 детей на фоне тяжести визуализировались цирротические узлы различных размеров и локализации, отмечались признаки портальной гипертензии, что подтверждалось достоверными изменениями показателей портального и чревного кровотока. Кровоток по средней печеночной вене имел двухфазную (у 6 больных) и линейную формы (у 21 пациента).

У двух пациентов этой группы с острым кровотечением из варикозных вен пищевода (по данным экстренной гастроскопии) была произведена операция – ревизия сосудов системы нижней полой вены и воротной вены с наложением спленоренального анастомоза бок в бок и краевой биопсии левой доли печени. Морфологический диагноз «врожденный фиброз печени с холангитом» полностью подтвердил данные неинвазивных ультразвуковых методов исследования: ASQ – индекс плотности был равен 3,5; ФЭМ – эластичность составила 40,0 кПа, что соответствует F4 по шкале METAVIR.

Наиболее объективными параметрами оценки фиброза печени у пациентов с МВ (исходные данные) явились ИП по данным ASQ и показатель эластичности по данным ФЭМ, которые достоверно менялись в зависимости от стадии фиброза (см. таблицу).

На фоне проводимой терапии МВ у детей при строгом выполнении всех рекомендаций отмечалась положительная клиничко-лабораторная динамика [22]. Улучшалось общее самочувствие, наблюдалась прибавка массы тела, нормализация аппетита и стула, уменьшались респираторные симптомы. Отмечалось снижение активности АСТ и АЛТ до полной нормализации их уровня у 56 детей ($p \leq 0,05$).

Реакция параметров УЗИ на лечение была неоднозначной и зависела от течения процесса. Первые ультразвуковые признаки положительной динамики у детей первых двух групп отмечались через 1–3 мес от начала базисной терапии и через 3–6 мес у больных 3-й группы. Наблюдалось небольшое сокращение размеров печени (55 детей), стабильность внутривенной гемодинамики у 55 больных первых двух групп и улучшение ее у 13 детей 3-й группы, которые проявлялись в нормализации формы кривых кровотока по печеночным венам от двухфазной к трехфазной форме. У 8 детей 2-й группы была отмечена отрицательная динамика: смена трехфазной формы кровотока на двухфазную, что может указывать на возможное прогрессирование фиброза. Переход от мелкоочаговой к среднеочаговой диффузной неоднородности паренхимы был отмечен у 19 больных первых двух групп. У больных 4-й группы каких-либо заметных ультразвуковых изменений на

фоне терапии не было отмечено, их состояние было стабильным. Структурные изменения паренхимы печени сохранялись на протяжении всего периода наблюдения за больными МВ в течение 3 лет, несмотря на клиническую ремиссию, что может быть обусловлено наличием фиброзных изменений. На фоне терапии у каждого больного активность процесса может меняться, но фибротические или цирротические изменения в ткани печени мало подвержены обратному развитию [21, 22]. По данным методики ASQ достоверных изменений такого объективного показателя, как ИП, на фоне лечения не определялось, но субъективно по данным цветового кодирования при индивидуальном анализе каждого больного у 16 детей 2-й группы было отмечено увеличение площади нормальной ткани печени (зеленый тон). Фиброзная ткань (красный тон) по исходным данным фиксировалась по ходу крупных и мелких ветвей воротной вены, тогда как на фоне лечения – в основном по ходу крупных ветвей воротной вены. У 6 детей 2-й группы по сравнению с исходными данными определялись соединительнотканые тяжи по ходу мелких ветвей воротной вены и отмечалось небольшое увеличение значения ИП, но в пределах диапазона величин, характерных для умеренно выраженного фиброза.

Клинические проявления хронической панкреатической недостаточности при МВ в той или иной степени отмечались практически у всех пациентов (99%) – от минимальных проявлений до полного отсутствия панкреатических ферментов (липазы, амилазы, трипсина). С прогрессированием заболевания происходит обструкция и полная закупорка выводных протоков поджелудочной железы с образованием кист и замещением ее экзокринной части жировыми клетками. Далее в процесс вовлекается и эндокринная ее часть с последующим фиброзированием и уменьшением количества островков Лангерганса, и как следствие формируются нарушение толерантности к глюкозе (в 50–75% случаев) и сахарный диабет (5–15%) [21]. У обследованных нами детей признаков нарушения толерантности к глюкозе не отмечалось. По данным УЗИ поджелудочной железы у 20 больных МВ до начала лечения изменений не наблюдалось. У 18 больных отмечалось увеличение размеров поджелудочной железы (+3–5 мм) без изменения структуры паренхимы. У 88 пациентов при традиционном УЗИ (датчик с частотами 6–8 МГц), помимо увеличения размеров, определялись признаки неоднородности паренхимы. Использование у обследованных линейного датчика с частотой 10–14 МГц позволило у 59 из них выявить неоднородность паренхимы с наличием мелких кист (1–3 мм) и у 88 – участков фиброзной ткани (кистофиброз).

По данным УЗИ поджелудочная железа у больных МВ медленно реагировала на проводимую терапию. Положительная динамика проявлялась нормализацией размеров органа (63 ребенка), у 16 из 59 больных с наличием мелких кист в паренхиме на фоне лечения кисты не определялись и у 88 больных сохранялись гиперэхогенные фиброзные участки.

Таким образом, характерными ультразвуковыми признаками при МВ у детей являются: вовлечение в

процесс панкреатогепатобилиарной системы в виде гепатомегалии различной выраженности, неоднородность паренхимы печени, наличие холестаза и фиброза, увеличение размеров поджелудочной железы и признаки кистозной фиброза. У детей с МВ оценка эффективности терапии должна проводиться с использованием УЗИ индивидуально у каждого конкретного больного. Ультразвуковыми признаками, характеризующими эффективность комплексной терапии МВ у детей, можно считать уменьшение размеров и снижение эхогенности паренхимы печени, улучшение параметров внутривенной гемодинамики в виде нормализации формы кривой кровотока по средней печеночной вене, стабилизация стадии фиброза, уменьшение размеров поджелудочной железы и количества кист в ее паренхиме. Когда отсутствуют клинические и лабораторные признаки начальных изменений в гепатобилиарной системе и ограничены другие объективные возможности оценки проводимой терапии у детей с МВ, показатели ФЭМ и ASQ могут служить критериями стадии фиброза и развития цирроза печени. Информативность инновационных методов УЗИ с оценкой кровотока и стадии фиброза печени при МВ у детей позволяет рекомендовать эти методы при обследовании в условиях поликлинической службы, в специализированных учреждениях, а также при диспансерном наблюдении за больными МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Strausbaugh S.D., Davis P.B.* Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin. Chest Med.* 2007; 28(2): 279–88.
2. *McIntyre K.* Gender and survival in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(6): 692–7.
3. *Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д., Шабалова Л.А., Радионович А.М., Капустина Т.Ю.* Муковисцидоз: Ранняя диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 104 с.
4. *Debray D.* Cystic fibrosis associated with liver disease. *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (Suppl. 1): 23–6.
5. *Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Ашерова И.К., Воронкова А.Ю.* Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе. *Педиатрия.* 2012; 91(4): 106–15.
6. *Costa P.C., Barreto C.C., Pereira L., Lobo M.L., Costa M.A., Lopes A.I.* Cystic fibrosis-related liver disease: a single-center experience. *Pediatr. Rep.* 2011; 3(3): 21. doi: 10.4081.
7. *Симонова О.И., Рославцева Е.А.* Особенности заместительной ферментотерапии при муковисцидозе у детей: преимущества высокотехнологических ферментных препаратов. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (5): 152–6.
8. *Debray D., Kelly D., Houwen R.* Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): 29–36.
9. *Дворяковская Г.М., Кутырева Е.Н., Дворяковский И.В., Строкова Т.В., Ивлева С.А., Казанов Б.С.* Неалкогольная жировая болезнь печени у детей по данным ультразвуковой диагностики. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2012; 4: 53–61.
10. *Kuntz E., Kuntz H.-D.* *Hepatology. Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy.* 2nd ed. Springer; 2005.
11. *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.
12. *Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потанов 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.
13. *Monti L., Manco M., Lo Zupone C., Latini A., D'Andrea M.L., Alghisi F.* et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. *Radiol. Med.* 2012; 117(8): 1408–18.
14. *Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потанов 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.
15. *Rath T., Menendez K.M., Kügler M., Hage L., Wenzel C., Schulz R.* et al. TIMP-1/-2 and transient elastography allow non invasive diagnosis of cystic fibrosis associated liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44(9):780–7.
16. *Сурков А.Н., Кучеренко А.Г., Герасимова Н.П., Смирнов И.Е., Зиновьева А.Е.* Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброобразования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2010; 2: 28–31.
17. *Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потанов А.С., Туманова Е.Л.* Динамика маркеров фиброобразования при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2009; 3: 23–7.
18. *Дворяковский И.В.*, ред. *Ультразвуковая анатомия здорового ребенка.* М.: «Фирма СТРОМ»; 2009.
19. *Garcia G., Keeffe E.B.* Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 3053–5.
20. *Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потанов А.С., Туманова Е.Л.* Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 2: 31–4.
21. *Mayer-Hamblett N., Kloster M., Ramsey B.W., Narkewicz M.R., Saiman L., Goss C.H.* Incidence and clinical significance of elevated liver function tests in cystic fibrosis clinical trials. *Contemp. Clin. Trials.* 2013; 34(2): 232–8.
22. *Шакина Л.Д., Смирнов И.Е.* Молекулярные маркеры гипоксической трансформации ангиофиброгенеза в печени. *Молекулярная медицина.* 2012; 3: 22–8.

REFERENCES

1. *Strausbaugh S.D., Davis P.B.* Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin. Chest Med.* 2007; 28(2): 279–88.
2. *McIntyre K.* Gender and survival in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(6): 692–7.
3. *Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Tolstova V.D., Shabalova L.A., Radionovich A.M., Kapustina T.Yu.* Cystic fibrosis: diagnosis and treatment. М.: GEOTAR-Media; 2008. 104 (in Russian).
4. *Debray D.* Cystic fibrosis associated with liver disease. *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (Suppl. 1): 23–6.
5. *Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kusova Z.A., Asherova I.K., Voronkova A.Yu.* The defeat of the hepatobiliary system in cystic fibrosis. *Pediatriya.* 2012; 91(4): 106–15 (in Russian).
6. *Costa P.C., Barreto C.C., Pereira L., Lobo M.L., Costa M.A., Lopes A.I.* Cystic fibrosis-related liver disease: a single-center experience. *Pediatr. Rep.* 2011; 3(3): 21. doi: 10.4081.
7. *Simonova O.I., Roslavceva E.A.* Features substitution phermento-therapy cystic fibrosis in children: the advantages of high-tech enzyme preparations. *Questions in modern pediatrics.* 2011; 10 (5): 152–6 (in Russian).
8. *Debray D., Kelly D., Houwen R.* Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): 29–36.
9. *Dvoryakovskaya G.M., Kuttyreva E.N., Dvoryakovskiy I.V., Strokovaya T.V., Ivleva S.A., Kaganov B.S.* Non-alcoholic fatty liver disease in children according to the data of ultrasonic diagnostics. *Ultrasonic and functional diagnostics.* 2012; 4: 53–61 (in Russian).
10. *Kuntz E., Kuntz H.-D.* *Hepatology. Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy.* 2nd ed. Springer; 2005.
11. *Dvoryakovskaya G.M., Polyakova S.I., Smirnov I.E., Dvoryakovskiy I.V., Ivleva S.A.* Ultrasound diagnosis of diffuse diseases of the liver in children with secondary hemochromatosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; 3: 23–8 (in Russian).
12. *Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Potanov A.S., Chetkina T.S., Smirnov I.E.* Possibilities of ultrasonic diagnostics in assessment of extent of fibrosis (stage) in children with chronic hepatitis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 2: 31–8 (in Russian).
13. *Monti L., Manco M., Lo Zupone C., Latini A., D'Andrea M.L., Alghisi*

- F, Lucidi V.* et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. *Radiol Med.* 2012; 117(8): 1408–18.
14. *Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Potapov A.S., Chetkina T.S., Smirnov I.E.* Ultrasonic methods of quantitative assessment of the structure of the liver parenchyma in healthy children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 1: 31–7 (in Russian).
 15. *Rath T., Menendez K.M., Kügler M., Hage L., Wenzel C., Schulz R.* et al. TIMP-1/-2 and transient elastography allow non invasive diagnosis of cystic fibrosis associated liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44(9):780–7.
 16. *Surkov A.N., Kucherenko A.G., Gerasimova N.P., Smirnov I.E., 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).
 17. *Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tutmanova E.L.* Dynamics of markers of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2009; 3: 23–7 (in Russian).
 18. *Dvoryakovskiy I.V.* (Ed.). *Ultrasound anatomy of a healthy child.* М.: «Strom»; 2009 (in Russian).
 19. *Garcia G., Keefe E.B.* Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 3053–5.
 20. *Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tutmanova E.L.* Features of fibrosis and cirrhosis monitoring in children with chronic liver diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2009; 2: 31–4 (in Russian).
 21. *Mayer-Hamblett N., Kloster M., Ramsey B.W., Narkewicz M.R., Saiman L., Goss C.H.* Incidence and clinical significance of elevated liver function tests in cystic fibrosis clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2013; 34(2): 232–8.
 22. *Shakina L.D., Smirnov I.E.* Molecular markers hypoxic transformation of angiogenesis in the liver. *Molecular medicine.* 2012; 3: 22–8 (in Russian).

Поступила 16.10.13

Сведения об авторах:

Симонова Ольга Игоревна, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием пульмонологии и аллергологии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН НИИ педиатрии, e-mail: oisimonova@mail.ru; *Ивлева Светлана Анатольевна*, врач отд-ния ультразвуковой диагностики ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН НИИ педиатрии, e-mail: IvlevaSV@gmail.com; *Дворяковский Игорь Вячеславович*, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН НИИ педиатрии, e-mail: dvor2009@yandex.ru; *Сурков Андрей Николаевич*, канд. мед. наук, врач отд-ния восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.831-005-036.11-053.2-02-07

И.Е. Смирнов, Н.Л. Нечаева, А.Г. Кучеренко, Л.М. Кузенкова

ФАКТОРЫ РИСКА И МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Представлены данные комплексного обследования 50 детей в позднем восстановительном периоде перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Установлены ведущие факторы риска формирования ишемического инсульта и закономерности изменений факторов эндотелиальной дисфункции у этих больных: существенное повышение уровней гомоцистеина и фактора Виллебранда (vWF), увеличение содержания эндотелина-1 и снижение концентраций оксида азота (NO). Эти изменения в совокупности способствуют повышению риска тромбообразования и развития ишемического инсульта у детей. Показано, что степень отклонений некоторых из этих параметров (соотношение NO/эндотелин-1 и vWF) позволяет прогнозировать вероятный долгосрочный неврологический исход перенесенного эпизода ишемии у детей.

Ключевые слова: ишемический инсульт у детей, факторы эндотелиальной дисфункции, факторы риска

I.E. Smirnov, N.L. Nechaeva, A.G. Kucherenko, L.M. Kuzenkova

RISK FACTORS AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH THE HISTORY OF THE ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER

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

There are presented data of the comprehensive examination of 50 children in the late recovery period after the acute ischemic cerebrovascular disorder (AICD). There were established leading risk factors of the formation of AICD and the consistent pattern of the change of factors of endothelial dysfunction in these patients: a substantial elevation in the levels of homocysteine and von Willebrand factor (vWF), the increase of endothelin-1 content and the decrease of concentrations of nitric oxide. These changes as a whole contribute to the rise of the risk of thrombosis and the development of the ischemic stroke in children. The extent of variation of some of these parameters (the ratio NO/endothelin-1 and vWF) was shown to allow to predict the probable long-term neurologic outcome of experienced ischemic episode in children.

Key words: ischemic stroke in children, factors of endothelial dysfunction, risk factors

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в детском возрасте считаются редкими заболеваниями, хотя они входят в первую десятку причин смерти среди детей [1, 2]. В отличие от

инсультов у взрослых, для детей не разработаны единые стандарты лечения и принципы ведения больных с ишемическим инсультом (ИИ) [3, 4]. Это обусловлено дополнительными ограничениями этических комитетов при организации исследований, посвященных детской неврологической патологии, а также недостаточной выявляемостью инсультов у детей в острейший период [1, 5, 6]. Низкая настороженность

Для корреспонденции: *Смирнов Иван Евгеньевич*, доктор мед. наук, проф., зам. директора по науч. работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru