

Дополнительные технологии ультразвукового исследования паренхимы печени у детей с тирозинемией 1-го типа

Г.М. Дворяковская, С.А. Ивлева, И.В. Дворяковский, С.И. Полякова
ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Научно-исследовательский институт педиатрии, Москва, Российская Федерация

Supplemental technologies of liver ultrasound investigation at the 1-st type tyrosinemia in pediatrics

G.M. Dvoryakovskaya, S.A. Ivleva, I.V. Dvoryakovsky, S.I. Polyakova

Federal State Budget Institution «Scientific Center of Children's Health», Russian Academy of Science,
Scientific research institute of pediatrics, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Объективно оценить паренхиму печени у детей с наследственной тирозинемией 1-го типа (НТ-1), используя ультразвуковую методику количественной оценки структуры печеночной паренхимы.

Материал и методы. Обследовано 14 детей с тирозинемией 1-го типа в возрасте от 3 мес до 14 лет (6 — с острой и подострой формами и 8 — с хронической формой). Для оценки структуры паренхимы печени использованы: традиционное ультразвуковое исследование и инновационная неинвазивная ультразвуковая методика количественного анализа акустической структуры печеночной паренхимы — *acoustic structure quantification* (ASQ). Традиционное УЗ-исследование с определением гемодинамических параметров кровотока

Aim of investigation. To carry out objective estimation of liver parenchyma state in children with the 1-st type hereditary tyrosinemia (HT-1) by ultrasound method with quantitative estimation of hepatic parenchyma pattern.

Material and methods. Overall 14 children with the 1-st type tyrosinemia aged 3 months to 14 years (6 — with acute and subacute forms and 8 — with chronic form) were studied. Traditional ultrasound investigation and innovative non-invasive ultrasound technique of quantitative analysis of liver parenchyma acoustic pattern — *Acoustic Structure Quantification* (ASQ) were applied. Traditional US-investigation of hemodynamic parameters of portal system blood flow reveals early US-signs of portal hypertension. Color mapping (ASQ technique) allows visual estimation of fibrosis severity

Дворяковская Галина Михайловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НЦЗД МЗ РФ. Контактная информация: dvoryakovskaya@nczd.ru; 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Dvoryakovskaya Galina M — MD, senior research associate, department of ultrasound diagnostics, Scientific Center of Children's Health. Contact information: dvoryakovskaya@nczd.ru; 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld. 1

Ивлева Светлана Анатольевна — младший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НЦЗД МЗ РФ. Контактная информация: IvlevaSv@gmail.com; 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Ivleva Svetlana A — junior research associate, department of ultrasound diagnostics, Scientific Center of Children's Health. Contact information: IvlevaSv@gmail.com; 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld. 1

Дворяковский Игорь Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ультразвуковой диагностики НЦЗД МЗ РФ

Dvoryakovsky Igor V. — MD, PhD, professor, head of department of ultrasound diagnostics, Scientific Center of Children's Health

Полякова Светлана Игоревна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД МЗ РФ

Polyakova Svetlana I — MD, PhD, leading research associate, gastroenterological department with hepatology group, Scientific Center of Children's Health

в сосудах портальной системы выявляет ранние УЗ-признаки портальной гипертензии. Цветовое кодирование (методика ASQ) позволяет визуально оценить степень выраженности фиброза и количество функционирующей паренхимы. Построение гистограмм и функции вероятности плотности с различных областей паренхимы выявляют степень выраженности фиброза. Индекс плотности количественно определяет стадию фиброза.

Результаты. Отсутствие фиброза или минимальный и умеренно выраженный фиброз у наблюдаемых детей с НТ-1 выявлено не было. Разброс значений индекса плотности на стадии выраженного фиброза был равен 2,62 (2,62–2,72) (2,62–2,72), на стадии цирроза печени — 3,37 (3,21–3,80) (3,00–4,58). В участках нормальной паренхимы печени он достоверно не отличался от значений в контрольной группе (разброс составил 1,10–1,35).

Заключение. Полученные объективные данные могут быть использованы для оценки стадии процесса у детей с тирозинемией 1-го типа, когда имеют место противопоказания для проведения биопсии печени

Ключевые слова: тирозинемия, фиброз печени, цирроз печени, количественный анализ акустической структуры, ультразвуковая диагностика.

and amount of functioning parenchyma. Plotting of histograms and density probability functions of various zones of liver parenchyma allows to establish the stage of fibrosis. The density index provides quantitative characteristic of fibrosis stage.

Results. Neither absence of fibrosis or minimal and moderately severe fibrosis was observed in children with НТ-1. The density index range at severe fibrosis stage was 2,62 (2,62–2,72) (2,62–2,72), at stage of liver cirrhosis — 3,37 (3,21–3,80) (3,00–4,58). In the areas of normal liver parenchyma no significant differences from the control group were found and the range was equal to 1,10–1,35.

Conclusion. Obtained data may be used for objective estimation of the process stage in children with the 1-st type tyrosinemia when liver biopsy is contraindicated.

Key words: tyrosinemia, liver fibrosis, liver cirrhosis, quantitative analysis of acoustic spectrum, ultrasound diagnostics.

Наследственная тирозинемия 1-го типа (НТ-1) — редкое врожденное метаболическое заболевание, вызванное мутациями гена, отвечающего за фермент фумарилцетоацетазы, который катализирует конечный этап метаболизма тирозина. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген картирован на 15-й хромосоме, участке q23–q25. Во время перинатального периода НТ-1, как правило, не проявляется. Клинически манифестирует в основном прогрессирующим поражением печени и почечных канальцев только после рождения и накопления токсических метаболитов тирозина [1, 2].

Частота встречаемости НТ-1 в различных регионах мира составляет в среднем 1:100 000–1:200 000 новорожденных [3, 4]. НТ-1 входит в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации [1].

Выделяют острую, подострую и хроническую формы НТ-1. При острой и подострой формах (НТ-1а) — манифестация в возрасте до 6 месяцев: проявляется острой печеночной недостаточностью и коагулопатией. Хроническая форма возникает у детей старше 6 месяцев и характеризуется отставанием в физическом развитии, гепатоспленомегалией, реже коагулопатией, острым рахитом, мышечной гипотонией. При хронической форме преобладают хронические гепатиты вплоть до цирроза, тубулопатии, рахит с деформациями

скелета. Нередко имеют место кардиомиопатии и/или неврологические кризы по типу порфирии или периферической полинейропатии, обычно спровоцированные лихорадкой, что по сути является метаболическим (тирозинемическим) кризом. Возраст начала заболевания коррелирует с его тяжестью.

Патогномоничным маркером НТ-1 является повышение концентрации сукцинилацетона в крови и моче больного в десятки раз. Почти во всех случаях болезни наблюдается коагулопатия различной степени выраженности. Плохим прогностическим признаком является прогрессирующая желтуха [1–5].

НТ-1 относится к тем немногим тяжелым наследственным болезням, для которых разработана эффективная патогенетическая (субстрат-редуцирующая) терапия. При всех нелеченных формах НТ-1 к 1 году жизни формируется цирроз печени, а начало терапии на доцирротической стадии заболевания предотвращает его развитие. Чем раньше начато лечение, тем благоприятнее прогноз, поскольку при отсутствии терапии в 40% случаев НТ-1 осложняется развитием гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Своевременная диагностика способна перевести данную патологию в разряд курабельных. «Золотым стандартом» диагностики цирроза является морфологический метод, но биопсия печени — это инвазивное исследование, не исключение осложнений и противопоказанное при

тромбоцитопении и коагулопатии, характерной для больных ТН-1.

Немаловажную роль на первом этапе обследования для оценки паренхимы печени и ее гемодинамики играет *ультразвуковое исследование* (УЗИ). Альтернативным неинвазивным методом оценки темпов прогрессирования фиброза и формирования цирроза можно считать УЗ-методику количественного анализа акустической структуры паренхимы печени — *acoustic structure quantification* (ASQ) [7–10]. Комплексный диагностический подход с использованием традиционного ультразвукового исследования и инновационной технологии неинвазивной УЗ количественной оценки степени выраженности фиброза в паренхиме печени (ASQ) у детей с НТ-1 не проводился.

Цель работы: объективно оценить паренхиму печени у детей с НТ-1, используя УЗ-методику количественной оценки структуры паренхимы печени — *acoustic structure quantification*.

Материал и методы исследования

Обследовано 14 детей в возрасте от 3 мес до 14 лет с НТ-1, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НИИ педиатрии НЦЗД МЗ РФ. Контрольную группу составили 50 условно здоровых детей того же возраста. Критериями включения в эту группу являлось отсутствие очагов хронической инфекции, органической патологии и жалоб со стороны гепатобилиарной системы, а также хронических прогрессирующих заболеваний [7]. Группа сравнения состояла из 127 детей с *хроническими гепатитами* (ХГ) различной этиологии (ХГВ, ХГС, аутоиммунный гепатит) [8].

Диагноз НТ-1 установлен на основании высокой концентрации сукцинилацетона в моче и подтвержден молекулярно-генетическим методом в лаборатории молекулярной генетики НЦЗД у 9 пациентов и в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра — у 5. При постановке диагноза учитывался анамнез и комплекс клинико-лабораторных данных.

У 6 из 14 наблюдавшихся детей определялись острая и подострая формы НТ-1 с дебютом в возрасте до 6 месяцев. Клинически отмечались: коагулопатия (носовые кровотечения, кровавая рвота, гематурия, удлинение времени свертывания крови за счет дефицита витамина К-зависимого фактора), цитолит до 3 норм, холестаза (повышение уровня *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) до 10 норм, щелочной фосфатазы до 2000 Ед/л) при нормальных показателях билирубина. У 3 пациентов имели место клинические проявления острого рахита, динамической кишечной непроходимости, гепатомегалии. У 4 из 6 детей в дебюте болезни наблюдался асцит.

Хроническая форма НТ-1 диагностирована у 8 детей в возрасте старше 6 месяцев и характеризовалась витамин D-резистентным рахитом с деформацией конечностей, увеличением живота за счет как гепатомегалии, так и динамической непроходимости, синдромом печеночной недостаточности (повышение кровоточивости, гипогликемия, метаболический ацидоз). Нередко проявления заболевания были неспецифичными или обнаруживались при плановом обследовании — симптомы рахита, нейропатия, гепатоспленомегалия, изменения в анализах крови (гипокоагуляция, гипопротейнемия, анемия, лейкоцитоз). Отклонения в биохимических показателях крови характеризовались коагулопатией (протромбиновый индекс 9,8–25–39%), высокой активностью щелочной фосфатазы, повышением содержания сукцинилацетона в моче в десятки/сотни раз, генерализованной гипераминоацидемией (тирозин, метионин, фенилаланин, пролин), повышением уровня альфафетопротеина в сотни/тысячи раз.

Биопсия печени не включалась в протокол обследования, поскольку она сопряжена с риском кровотечения, и для оценки стадии фиброза печени у пациентов с НТ-1 были использованы по аналогии данные группы сравнения, полученные при сопоставлении ультразвуковых (методика ASQ) и гистологических исследований. 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) [11].

Всем детям проводилось традиционное УЗ-исследование органов брюшной полости с помощью аппарата «Toshiba Aplio XG V4» (конвексные датчики с частотами 6,0–8,0 МГц и линейные датчики с частотами 10,0–14,0 МГц) с введением в протокол данных неинвазивной методики оценки структуры паренхимы печени и выраженности фиброза — ASQ. Функция ASQ включала три варианта оценки: построение гистограммы, цветовое кодирование и количественный анализ акустической структуры с определением *индекса плотности* (ИП) печеночной паренхимы [7–10]. ИП измеряли в каждом исследуемом участке печени 3 раза, брали среднюю величину, которая являлась окончательным результатом.

Полученные показатели обрабатывали стандартными статистическими методами. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей, минимального — максимального значений. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. В таблице объединены УЗ-показатели минимальной и умеренной стадий фиброза в группе сравнения, поскольку достоверной разницы между ними выявлено не было ($p > 0,5$).

Результаты исследования и их обсуждение

По данным традиционного УЗИ у всех детей с НТ-1 обнаружено увеличение размеров печени и селезенки по сравнению с нормой [12]. Неоднородность паренхимы печени (рис. 1) была обусловлена множественными, неправильной формы гиперэхогенными участками с размытым или четким контуром, без определенной локализации, размером от 6 до 20 мм на фоне «тяжести» печеночного рисунка, свидетельствующей о наличии фиброза [13]. Паренхима селезенки характеризовалась однородной или неоднородной структурой, повышенной эхогенностью, множеством внутриорганных ветвей селезеночной вены, как правило, с гиперэхогенными стенками.

Допплерографические показатели кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола соответствовали степени выраженности

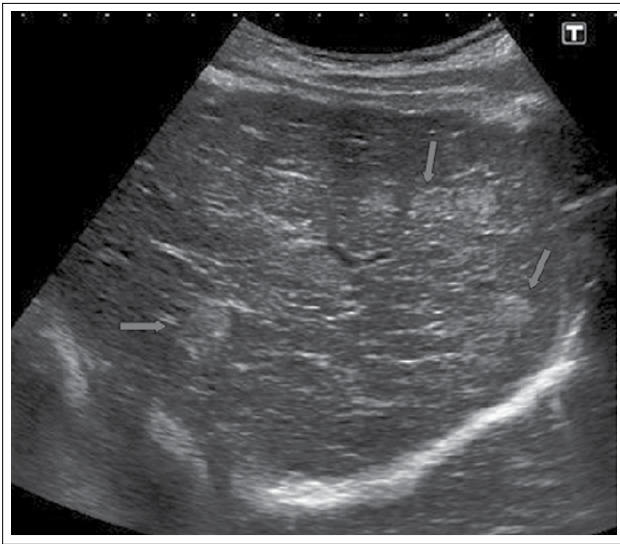


Рис. 1. Эхограмма печени ребенка с тирозинемией 1-го типа (традиционное УЗИ-исследование)

фиброза. У 10 пациентов имелись 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). У половины больных выявлены анастомозы в виде реканализации пупочной вены с кровотоком, утолщение стенки желчного пузыря и желудка с варикозным расширением сосудов. На признаки внутрипеченочного холестаза указывали как ультразвуковые, так и лабораторные данные. На эхограммах определялись утолщенные стенки внутрипеченочных желчных протоков, в сыворотке крови отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы до 2000 Ед/л и ГГТП до 10 норм.

Учитывая наличие противопоказаний к проведению биопсии печени у детей с НТ-1 (коагулопатия), для оценки стадии фиброза использовали количественные показатели ИП, полученные при сопоставлении ультразвуковых (методика ASQ) и морфологических данных в группе сравнения [8]. В соответствии со значениями ИП пациенты с НТ-1 были разделены на две группы (см. таблицу). Первую группу составили 4 ребенка, у которых ИП паренхимы печени был равен 2,62 (2,62–2,72) (2,62–2,72), что соответствовало УЗ-признакам выраженного фиброза; во вторую группу вошли 10 детей с ИП 3,37 (3,21–3,80) (3,00–4,58), что характерно для цирроза печени. Отсутствие фиброза или минимальный и умеренно выраженный фиброз у наблюдаемых детей с НТ-1 выявлено не было (см. таблицу).

По данным ASQ цветовое кодирование позволило наглядно оценить преобладающее количество фиброзной ткани, окрашенной в красный цвет, на фоне единичных участков нормальной паренхимы печени (зеленый тон) – рис. 2. На гистограммах с участков нормальной паренхимы количество вариаций было минимальным и лишь единичные

Индекс плотности по данным методики *acoustic structure quantification* у детей с тирозинемией 1-го типа

Показатели	Индекс плотности				
	Отсутствие фиброза (F0)	Минимальный и умеренный фиброз (F1–F2)	Выраженный фиброз (F3)	Цирроз печени (F4)	Здоровые дети (n=50)
Группа сравнения	1,23	1,56*	2,43*	3,25*	0,98
	1,21–1,25	1,42–1,70	2,33–2,65	2,87–3,60	0,92–1,08
	1,21–1,28	1,29–1,79	1,80–2,70	2,73–4,90	0,70–1,19
Пациенты с тирозинемией 1-го типа	–	–	2,62*	3,37*	
	–	–	2,62–2,72	3,21–3,80	
	–	–	2,62–2,72	3,00–4,58	

Примечание. На первой строке ячейки представлена медиана, на второй 25–75-й процентиля, на третьей минимальное – максимальное значения.

*Достоверность различий показателей при сравнении с нормативными данными



Рис. 2. Функция ASQ. Цветовое кодирование паренхимы печени ребенка с тирозинемией 1-го типа

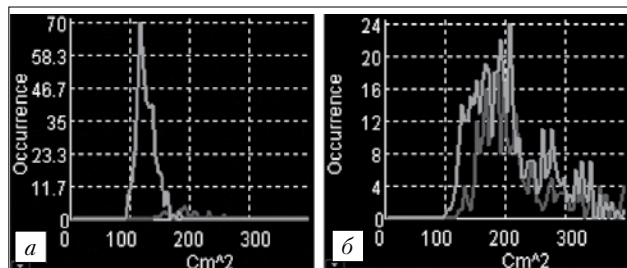


Рис. 3. Функция ASQ. Гистограмма исследуемого участка печени:
 а – нормальная паренхима печени; б – участок выраженного фиброза

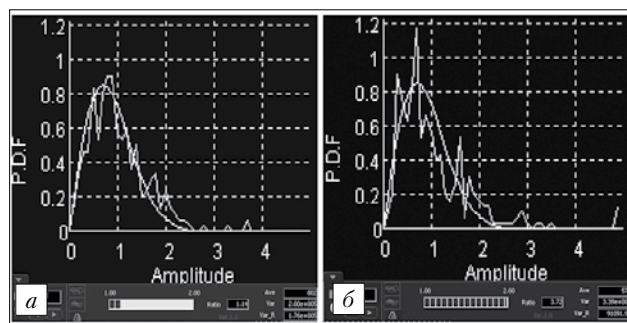


Рис. 4. Функция ASQ. Кривая распределения Рэлея и индекс плотности (Ratio):
 а – нормальная паренхима печени; б – участок выраженного фиброза

из них выходили за пределы фиксированных параметров нормальной акустической структуры (рис. 3а). На графиках с участков фиброза отмечалось множество вариаций различной степени выраженности в зависимости от стадии процесса (рис. 3б).

Метод количественного анализа акустической структуры включал построение графика, отражающего функцию плотности, и численное пред-

ставление данных – ИП. Функция вероятности плотности (probability density function – PDF) или кривая распределения Рэлея (желтого цвета) отражает фиксированные параметры нормальной ткани печени (рис. 4а). У всех детей с НТ-1 на кривой Рэлея с фиброзных участков определялось множество вариаций зеленого цвета, выходящих за пределы желтой кривой (рис. 4б), что указывало на выраженный фиброз [8].

Количественный анализ акустической структуры ткани печени представлен числовыми значениями ИП в исследуемой области – данные Ratio на эхограмме (рис. 4а, б). При хронических заболеваниях печени, когда отмечается дисбаланс фибротических и фибролитических факторов с преобладанием процессов фиброза, ИП по данным ASQ достоверно увеличивается по мере прогрессирования процесса, что подтверждает анализ ультразвуковых показателей и морфологических данных в группе сравнения [8]. Поскольку в печени наряду с очагами некроза (красный тон) параллельно формируются очаги регенерации, то по результатам цветового кодирования в участках с отсутствием фиброза (зеленый тон) разброс значений ИП составил 1,10–1,35, что достоверно не отличалось от значений ИП в контрольной группе (см. таблицу). Как указывалось в нашей предыдущей работе, ИП у детей контрольной группы не зависел от их возраста и пола и в среднем составил 0,98 (0,92–1,08) (0,70–1,19), что не противоречит данным у здоровых взрослых больных [7]. Достоверной разницы в значениях ИП по сегментам у здоровых детей не выявлено.

Результаты, полученные при количественном анализе акустической структуры паренхимы печени с использованием методики ASQ, согласуются с патоморфологическими и гистологическими исследованиями, проведенными другими авторами [3, 5, 6]. Морфологически при биопсии печени определялись нарушение архитектоники, ложные дольки, некротические изменения, пролиферация желчных протоков, мультилобулярный цирроз на фоне хронического гепатита.

Таким образом, патогенетическим механизмом НТ-1 является наследственное нарушение обмена аминокислоты тирозина, обусловленное дефектом фермента фумарилацетоацетазы, что влечет за собой повышение содержания тирозина и его метаболитов, токсически воздействующих на печеночные клетки. Это объясняет процесс развития гепатита, фиброза, который прогрессирует вплоть до формирования постнекротического цирроза [1–5].

Поражения печени при НТ-1 характеризуется сочетанием высокого уровня склеротических изменений (выраженный фиброз и цирроз) с минимальным и низким уровнем воспалительной активности в печеночной паренхиме.

Традиционное УЗ-исследование структуры паренхимы печени с определением гемодинамиче-

ских параметров кровотока в сосудах портальной системы выявляет ранние УЗ-признаки портальной гипертензии, свидетельствующие о формировании цирроза. Неинвазивная методика ASQ расширяет границы УЗ-диагностики, позволяет качественно и количественно оценить степень выраженности фиброза. Цветовое кодирование наглядно определяет количество функционирующей паренхимы, а ИП дает возможность объективно проследить за развитием процесса у каждого конкретного больного, индивидуально оценить эффективность лечения.

Список литературы

1. *Сагитова Г.Р.* Орфанные заболевания: вчера, сегодня, завтра. Тирозинемия 1 типа у детей. Главный врач 2013; 2(33):55-60.
2. *Scott C.R.* The genetic tyrosinemias. Am J Med Genet 2006; 142(2): 121-6.
3. *Муквич Е.Н., Михайлец Л.П., Коваленко Г.Б., Дюкарева С.В., Марушко Р.В., Ленчевская Л.К.* Нарушения обмена тирозина, ранняя диагностика и коррекция. Современная педиатрия 2009; 5(27):109-13.
4. *Баранов А.А., Полякова С.И., Байдакова Г.В., Бушуева Т.В., Ващурина Т.В., Потапов А.С., Журкова Н.В., Варичкина М.А.* Наследственная тирозинемия 1 типа. Болезни детского возраста от А до Я. М.: ПедиатрЪ, 2012. 60 с.
5. *Sunita Bijarnia, Ratna D. Puri, Jean Ruel, George F. Gray, Linda Jenkinson, Ishwar C. Verma.* Tyrosinemia type I. Diagnostic issues and prenatal diagnosis. Indian J Pediatr 2006; 73(26):163-5.
6. *Сорокина Т.В., Серебренникова Т.Е., Байдакова Г.В., Фоминых Л.Д., Покровская А.Я., Захарова Е.Ю., Кочкина Н.А.* Случай острой формы тирозинемии 1 типа у новорожденного ребенка. Педиатрия 2008; 87(4):148-50.
7. *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. Рос педиатр журн 2013; 1:31-7.
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. Рос педиатр журн 2013; 2:31-8.
9. *Hidekatsu H. Kuroda, Keisuke K. Kakisaka, Naohisa N. Kamiyama, et al.* Non-invasive determination of hepatic steatosis by acoustic structure quantification from ultrasound echo amplitude. World J Gastroenterol 2012; 18: 3889-95.
10. *Ricci P., Marigliano C., Cantisani V., Porfiri A., Marcantonio A., Lodise P., D'Ambrosio U., Labbadia G., Maggini E., Mancuso E., Panzironi G., Di Segni M., Furlan C., Masciangelo R., Taliani G.* Ultrasound evaluation of liver fibrosis: preliminary experience with acoustic structure quantification (ASQ) software. Radiol Med 2013; 118(6):95-1010.
11. *Garcia G., Keefe E.B.* Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. Am J Gastroenterol 2001; 96:3053-5.
12. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка: Практическое руководство / Под ред. *И.В. Дворяковского*. М.: ООО «Фирма Стром», 2009. 384 с.
13. *Дворяковская Г.М., Гундобина О.С., Дворяковский И.В., Каганов Б.С.* Ультразвуковая оценка эффективности терапии при аутоиммунном гепатите у детей. Ультразвуковая диагностика 2005; 4:46-52.

Заключение

Анализ совокупности всех УЗ-признаков выявляет скрытое (латентное) течение цирроза печени на доклиническом уровне, что важно при обследовании детей с НТ-1, поскольку заболевание может приобретать фульминантное течение с быстрым летальным исходом. При наличии противопоказаний к биопсии печени у детей с НТ-1 (коагулопатия) альтернативная неинвазивная методика количественного анализа акустической структуры паренхимы печени — ASQ имеет практическое значение для оценки стадии процесса.