

# Количественная ультразвуковая оценка фиброза печени у детей с муковисцидозом

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

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей»  
Российской академии медицинских наук*

## Quantitative ultrasound rating of liver fibrosis in children with cystic fibrosis

G.M. Dvoryakovskaya, O.I. Simonov, S.A. Ivleva, I.V. Dvoryakovsky,  
A.N. Surkov, M.O. Gorbunova, I.E. Smirnov

*Federal state-funded institution «Children health sciences centre», Russian academy of medical science*

**Цель исследования.** Определить возможности неинвазивных ультразвуковых методик *фиброэластометрии* (ФЭМ) и *Acoustic Structure Quantification* (ASQ) при оценке паренхимы печени и стадии фиброза у детей с муковисцидозом (МВ).

**Материал и методы.** Обследовано 89 детей в возрасте от 2 мес до 18 лет с легочно-кишечной формой муковисцидоза. Течение МВ у 64 больных расценивалось как среднетяжелое, у 25 — как тяжелое. Диагноз был установлен на основании клинико-лабораторного обследования с анализом данных анамнеза, ДНК-диагностики с определением генотипа и положительного потового теста.

**Результаты.** Оценка паренхимы печени с помощью традиционного ультразвукового исследования с определением кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола позволяет определить степень выраженности фиброза в печеночной ткани и выявить начальные признаки портальной

**Aim of investigation.** To determine potential of non-invasive ultrasound techniques of *fibroelastometry* (FEM) and *Acoustic Structure Quantification* (ASQ) at liver parenchyma assessment and fibrosis stage grading in children with *cystic fibrosis* (CF).

**Material and methods.** Overall 89 children in the age of 2 months to 18 years with pulmonary and intestinal form of cystic fibrosis were investigated. The course of CF in 64 patients was considered as moderate, in 25 — as severe. The diagnosis was established according to clinical and laboratoric investigation with analysis of past history data, DNA-diagnostics with assessment of genotype and positive sweat test.

**Results.** Evaluation of liver parenchyma with the help of traditional ultrasound investigation with assessment of blood flow in portal vessels and celiac trunk allows to determine degree of hepatic fibrosis severity and to reveal initial signs of portal hypertension. Application of ultrasound techniques of ASQ and FEM

**Дворяковская Галина Михайловна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. Контактная информация: [dvoryakovskaya@nczd.ru](mailto:dvoryakovskaya@nczd.ru); 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

**Dvoryakovskaya Galina M** — MD, senior research associate, department of ultrasound diagnostics of scientific research institute of pediatrics Federal state-funded institution «Children health sciences centre», Russian academy of medical science. Contact information: [dvoryakovskaya@nczd.ru](mailto:dvoryakovskaya@nczd.ru); 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld 1

**Симонова Ольга Игоревна** — доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. Контактная информация: [oisimonova@mail.ru](mailto:oisimonova@mail.ru); 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

**Simonova Olga I** — MD, PhD, head of department of pulmonology and allergology, scientific research institute of pediatrics Federal state-funded institution «Children health sciences centre», Russian academy of medical science. Contact information: [oisimonova@mail.ru](mailto:oisimonova@mail.ru); 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld 1

**Ивлева Светлана Анатольевна** — младший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. Контактная информация: [IvlevaSv@gmail.com](mailto:IvlevaSv@gmail.com); 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

**Ivleva Svetlana A** — junior research associate, department of ultrasound diagnostics, scientific research institute of pediatrics Federal state-funded institution «Children health sciences centre», Russian academy of medical science. Contact information: [IvlevaSv@gmail.com](mailto:IvlevaSv@gmail.com); 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt, 2, bld 1

гипертензии. Использование ультразвуковых методик ASQ и ФЭМ объективизирует результат исследования, поскольку наряду с качественным анализом эхограмм стала возможной и количественная оценка паренхимы печени и стадии фиброза.

**Выводы.** ASQ у больных с МВ может быть применена для раннего выявления фиброза, динамического наблюдения за развитием процесса и оценки эффективности проводимой гепатопротективной терапии.

**Ключевые слова:** муковисцидоз у детей, фиброз, ультразвуковое исследование печени, диагностическая значимость.

objectifies study results as alongside with the qualitative analysis of ultrasound echograms quantitative grading of liver parenchyma and fibrosis stage became possible.

**Conclusions.** ASQ in CF patients can be applied for early detection of fibrosis, follow-up of process development and rating of hepatoprotective treatment efficacy.

**Key words:** cystic fibrosis in children, fibrosis, ultrasound investigation of the liver, diagnostic significance.

**М**уковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора МВ и характеризующееся поражением всех желез внешней секреции, тяжелыми нарушениями функций, прежде всего органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы.

Диагноз МВ базируется на положительных результатах неонатального скрининга, данных генетического исследования, положительного потового теста, наличии хронического бронхолегочного процесса, типичного кишечного синдрома и случаев МВ у сибсов. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и рано приводит к стойкой инвалидизации, снижению продолжительности жизни больных.

МВ — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганный манифестацией. Его распространенность в нашей стране составляет более 1 на 10 000 новорожденных. Вопрос о своевременной диагностике МВ, раннем начале терапии и активной реабилитации больных является актуальным не только с медицинской, но и социальной точки зрения [4, 5, 15]. Несмотря на манифестный характер этого заболевания, оно отличается многообразием клинической картины, что представляет значительные трудности в диагностике, требует дифференциации со многими патологическими состояниями и создает условия для диагностических ошибок. Немаловажная роль в патогенезе МВ отводится поражениям системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы и печени. В наших предыдущих исследованиях проводилась качественная оценка структуры печени и стадий фиброза в режиме серой шкалы [4, 5]. Полученные при этом ультразвуковые признаки во многом носили субъективный характер.

Известно, что в оценке паренхимы печени «золотым стандартом» диагностики является морфологическое исследование. Однако биопсия печени — это инвазивный метод, требующий анестезиологического пособия, не исключая осложнения и, следовательно, не может быть

включен в широкий алгоритм обследования больных с МВ. В связи с этим идет постоянный поиск альтернативных неинвазивных методик, одной из которых является *фиброэластометрия* (ФЭМ). В настоящее время в ультразвуковые аппараты экспертного класса «Toshiba Aplio XG» введена новая инновационная функция — *Acoustic Structure Quantification* (ASQ), которая позволяет количественно оценить структуру и выраженность фиброза в любом интересующем участке паренхимы.

**Цель** исследования: определить возможности неинвазивных ультразвуковых методик ФЭМ и ASQ при оценке паренхимы печени и стадии фиброза у детей с муковисцидозом.

## Материал и методы исследования

Обследовано 89 детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет с легочно-кишечной формой МВ, госпитализированных в отделение пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН. Течение заболевания у 64 детей расценивалось как среднетяжелое, у 25 — как тяжелое. Диагноз устанавливался на основании полного клинико-лабораторного обследования с анализом анамнестических данных, по результатам ДНК-диагностики с определением генотипа и подтверждался положительным потовым тестом, который проводился неоднократно классическим методом пилокарпинового электрофореза по Гибсону—Куку титрованием хлором, а также на аппаратах Нанодакт и Макродакт (все результаты были положительными). У всех обследованных концентрация хлоридов в потовой жидкости составляла в среднем  $81,5 \pm 1,4$  ммоль/л (верхняя граница нормы 60 ммоль/л) и в достаточной навеске пота более 150 мг.

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости в режиме серой шкалы и доплерографическое исследование кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола с помощью ультразвукового аппарата «Toshiba Aplio XG V4» (конвексный датчик с частотами 6,0–8,0 МГц и линейный датчик

с частотами 10,0–14,0 МГц) по общепринятым методикам.

Использование ультразвукового аппарата «Toshiba Aplio XG V4» позволило ввести в протокол обследования методику ASQ, которая включала три варианта оценки структуры печени и степени выраженности фиброза: построение гистограммы, цветовое кодирование и сравнительный анализ с определением *индекса плотности* (ИП) [2, 3, 14].

ФЭМ выполняли на аппарате «FibroScan» (Echosens, Франция) по стандартной методике в проекции правой доли печени по передней или срединной подмышечной линии в восьмом–одиннадцатом межреберьях. Эластичность выражалась в кПа, что количественно указывало на степень выраженности фиброза в данной области паренхимы печени.

Поскольку биопсия обследуемым специально не проводилась (кроме 2 больных), то для оценки стадии фиброза были использованы УЗ-критерии, полученные при анализе морфологических и ультразвуковых данных с использованием методик ASQ и ФЭМ в группе сравнения, в которую вошли 127 детей с хроническим гепатитом различной этиологии (хронический гепатит В, хронический гепатит С, аутоиммунный гепатит) [14]. 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) [9]. Контрольную группу составили 50 условно здоровых детей. На проведение исследований было получено разрешение локального этического комитета НЦЗД РАМН.

Полученные данные обработаны с использованием пакета Statistica 6,0 и представлены в виде

медианы, 25–75-го перцентилей, минимального – максимального значений. Достоверными считались различия при  $p \leq 0,05$ . В таблице мы объединили ультразвуковые показатели минимальной и умеренной стадий фиброза, поскольку достоверной разницы между ними не выявлено.

Перед проведением указанных исследований и терапевтических мероприятий у родителей всех наблюдавшихся детей было получено добровольное информированное согласие и гарантировано лечение с доказанной эффективностью.

## Результаты исследования и их обсуждение

По данным традиционного ультразвукового исследования у всех обследованных детей с МВ определялась гепатомегалия различной степени выраженности. Отмечалось разнообразие неоднородности паренхимы печени: от мелко- до крупноочаговой и «тяжистости» печеночного рисунка. Отличительной чертой во всех случаях являлось вовлечение в процесс гепатобилиарной системы. О наличии признаков внутривисцерального холестаза свидетельствовали как ультразвуковые, так и лабораторные данные. На эхограммах обнаруживались утолщенные стенки внутривисцеральных желчных протоков вплоть до их деформации при заполнении «сгущенной» желчью, в сыворотке крови отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы в пределах от 350–700 ЕД/л и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы от 47 до 250 ЕД/л.

Стадию фиброза определяли по наличию гиперэхогенных тяжей по ходу ветвей воротной вены: равномерно утолщенных – при минимально и умеренно выраженном фиброзе и неравномерно утолщенных – при выраженном фиброзе. Билиарный цирроз характеризовался цирротическими узлами на фоне «тяжистости» печеноч-

Оценка стадий фиброза у детей с муковисцидозом по данным методик ASQ и ФЭМ

Показатель	Здоровые дети		Отсутствие фиброза (F0)		Минимальный и умеренный фиброз (F1–F2)		Выраженный фиброз (F3)		Цирроз печени (F4)	
	ASQ (n=50)	ФЭМ (n=50)	ASQ (n=10)	ФЭМ (n=24)	ASQ (n=38)	ФЭМ (n=24)	ASQ (n=30)	ФЭМ (n=30)	ASQ (n=11)	ФЭМ (n=11)
Индекс плотности (по данным ASQ)	0,98 0,92–1,08 0,70–1,19	–	1,23 1,21–1,25 1,21–1,28	–	1,56 1,43–1,67 1,29–1,79	–	2,04 1,95–2,20 1,84–2,70	–	3,69 3,50–4,00 3,30–4,04	–
Фиброэластометрия: эластичность, кПа	–	2,40 1,70–2,80 1,50–3,00	–	4,30 3,40–5,20 3,00–5,60	–	5,50 3,95–6,10 3,00–6,50	–	10,70 7,80–11,10 6,60–12,50	–	25,50 15,45–36,00 12,60–40,0

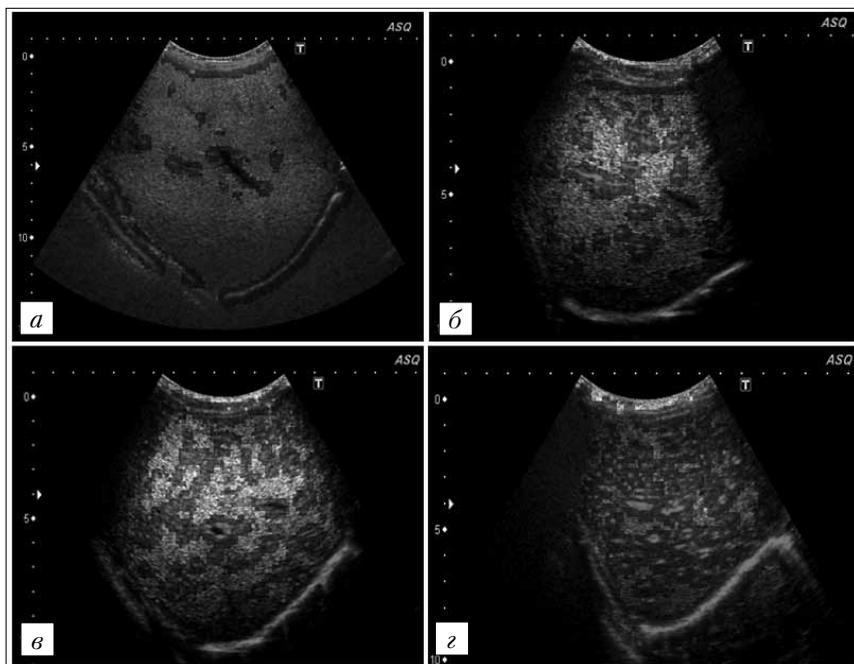


Рис. 1. Эхограммы печени в режиме Acoustic Structure Quantification (цветовое кодирование) у детей с муковисцидозом.

*a* — отсутствие фиброза; *б* — минимальный и умеренно выраженный фиброз; *в* — выраженный фиброз; *г* — цирроз печени

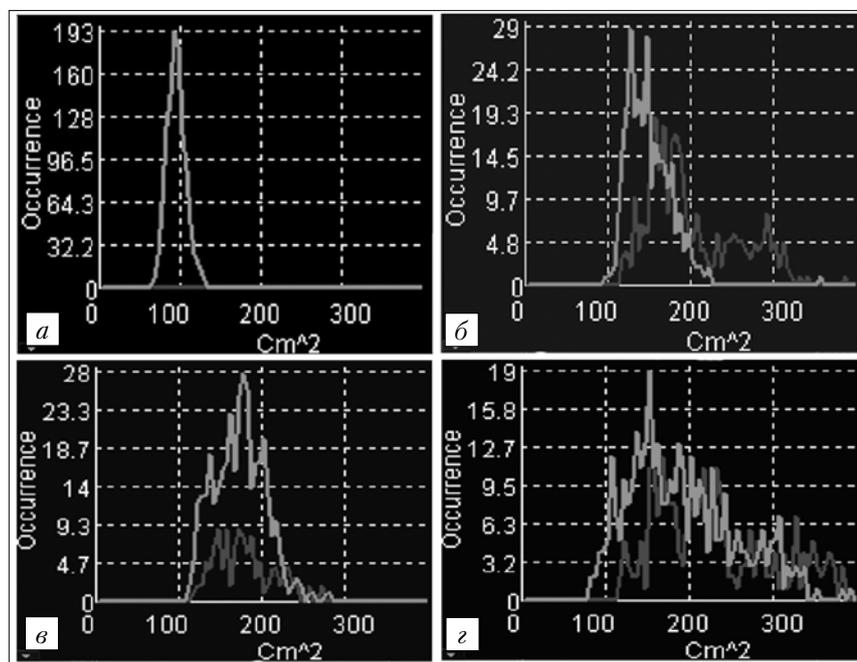


Рис. 2. Эхограмма печени в режиме Acoustic Structure Quantification (гистограмма) у детей с муковисцидозом.

*a* — отсутствие фиброза; *б* — минимальный и умеренно выраженный фиброз; *в* — выраженный фиброз; *г* — цирроз печени

ного рисунка, а также множественными лимфатическими узлами в области ворот печени. Допплерографические показатели кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола зависели от степени выраженности фиброза.

На основании результатов, полученных в группе сравнения при сопоставлении морфологических и ультразвуковых данных (традиционное УЗИ, методики ASQ и ФЭМ), пациенты с МБ были разделены на 4 группы в зависимости от выраженности фиброза в паренхиме печени (см. таблицу).

Первую группу составили 10 детей с МБ, у которых определялась мелкоочаговая диффузная неоднородность паренхимы с признаками холестаза и отсутствием признаков фиброза в сопоставлении с данными группы сравнения (F0). Параметры внутрипеченочной гемодинамики были в пределах возрастных норм [6]. При цветовом кодировании (ASQ) преобладал зеленый тон (нормальная паренхима), красным цветом окрашивались капсула и область ворот печени (соединительнотканые структуры) — рис. 1*a*. На гистограмме и кривой вероятности плотности (кривая Рэля) отсутствовали вариации (рис. 2*a*). График вероятности совпадал с фиксированными параметрами нормальной ткани печени. ИП в среднем был равен 1,23 (1,21–1,25) (1,21–1,28), что достоверно не различалось с показателями у здоровых детей (см. таблицу). По данным ФЭМ, эту группу составили 24 пациента, что не совпадало с данными ASQ. Как видно из таблицы, эластичность соответствовала 4,30 (3,40–5,20) (3,00–5,60) кПа.

У 38 детей второй группы с ультразвуковыми признаками минимального и умеренно выраженного фиброза на фоне диффузной неоднородности паренхимы определялись гиперэхогенные равномерно утолщенные тяжи по ходу ветвей воротной вены. При доплерографических исследованиях достоверных изменений показателей кровотока не наблюдалось. Кровоток по средней печеночной вене у 29 детей был трехфазным, у 9 — двухфазным. По данным ASQ, при цветовом кодировании соединительнотканые структуры красного цвета фиксировались по ходу портальных трактов (рис. 1*б*). На гистограмме

отмечалось небольшое количество вариаций, на кривой вероятности плотности (кривая Рэля) вариации выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени (рис. 2б). ИП составил 1,56 (1,43–1,67) (1,29–1,79). По результатам ФЭМ лишь у 24 больных (с учетом данных группы сравнения) параметры соответствовали признакам минимального и умеренно выраженного фиброза (F1–F2): эластичность — 5,50 (3,95–6,10) (3,00–6,50) кПа. В 2 случаях оценить данные не представлялось возможным в связи с беспокойством детей и у 12 пациентов из-за неоднородности показателей, поскольку разброс составил от F0 до F4.

Третью группу составили 30 детей с ультразвуковыми признаками выраженного фиброза («тягистость» печеночного рисунка), достоверным увеличением объемного кровотока по воротной вене и повышением *индекса резистентности* (ИР) в общей печеночной артерии. Кровоток по средней печеночной вене был трехфазным у 10 детей, двухфазным — у 18 и в 2 случаях имел линейную форму. Достоверного увеличения размеров селезенки, селезеночной вены и изменений показателей кровотока в системе селезеночной вены не отмечалось. Цветовое кодирование с использованием методики ASQ показало, что красный тон определялся не только по ходу портальных трактов, но и отдельными участками в паренхиме печени (рис. 1в). Количество вариаций на гистограмме и кривой Рэля было значительным (рис. 2в). ИП в среднем равнялся 2,04 (1,95–2,20) (1,84–2,70). По данным ФЭМ, у всех детей этой группы показатели соответствовали признакам выраженного фиброза (F3): эластичность составила 10,70 (7,80–11,10) (6,60–12,50) кПа (см. таблицу).

У 11 детей четвертой группы определялись характерные диффузно-очаговые признаки билиарного цирроза печени и портальной гипертензии: увеличение объемного кровотока по сосудам портальной системы за счет расширения стволов воротной и селезеночной вен, повышение ИР в сосудах чревного ствола (общая печеночная и селезеночная артерии). У 3 пациентов определялись анастомозы в виде реканализации пупочной вены с кровотоком и варикозное расширение вен стенок желудка и желчного пузыря. Кровоток по средней печеночной вене имел двухфазную (6 детей) и линейную формы (5). При наложении цвета на паренхиму печени преобладал красный тон (рис. 1з), отмечались множественные вариации на гистограмме и кривой Рэля, которые выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани (рис. 2з). ИП был равен 3,69 (3,50–4,00) (3,30–4,04). Эластичность по данным ФЭМ составила 25,50 (15,45–36,00) (12,60–40,00) кПа, что указывало на признаки цирроза печени (F4). Расхождений с данными ASQ в этой группе больных не отмечалось.

У 2 детей результаты ультразвукового исследования удалось сопоставить с данными биопсии печени, поскольку было выявлено кровотечение из расширенных вен пищевода и проведено хирургическое вмешательство.

Вовлечение в процесс гепатобилиарной системы у детей с МВ — прямое следствие основного генетического дефекта. Изменение состава желчи или снижение скорости ее перемещения вызывает обструкцию в малых желчных протоках, пораженные эпителиальные клетки которых освобождают цитокины и индуцируют синтез коллагена звездчатыми клетками. Эти изменения объясняют механизм формирования фиброза в паренхиме печени с последующим развитием мультилобулярного билиарного цирроза [4, 8, 10, 15].

Как показали наши исследования, у всех детей с МВ были выявлены признаки внутрипеченочного холестаза и у 89% — признаки фиброза печени различной степени выраженности. Формирующийся холестатический гепатит и билиарный цирроз характеризуются прогрессирующим течением [7]. Дисфункция гепатобилиарной системы у больных с МВ обуславливает нарушение функции желудочно-кишечного тракта, вызывая дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами. Снижение концентрации антиоксидантов в сыворотке крови и клетках тканей, в свою очередь, коррелирует с тяжестью течения МВ [1].

Частота распространения изменений печени при МВ, угроза портальной гипертензии и кровотечений из вен пищевода часто недооцениваются, поскольку клинические проявления полиморфны и неспецифичны [16]. Морфологическое исследование есть и остается «золотым стандартом» диагностики состояния паренхимы (стадии фиброза), но у детей с МВ биопсия печени не может быть включена в алгоритм исследования по причине тяжести их состояния и этическим причинам. Идет постоянный поиск неинвазивных методов ранней диагностики признаков фиброза, позволяющих предотвратить появление осложнений. В связи с этим представленные альтернативные неинвазивные ультразвуковые методики оценки паренхимы печени в режиме Acoustic Structure Quantification и фиброэластометрия имеют практическое значение при обследовании детей с МВ.

Результаты исследования пациентов группы сравнения продемонстрировали взаимосвязь между индексом плотности (данные ASQ), эластичностью паренхимы (данные ФЭМ) и гистологической степенью выраженности фиброза (данные биопсии) [14]. На основании полученных данных проведен сравнительный анализ структурных изменений паренхимы печени у каждого конкретного больного с МВ с использованием ASQ и ФЭМ. Установлено, что на ранних стадиях

фиброзирования таких соответствий, как в группе сравнения, не имеется.

Как видно из данных, приведенных в таблице, при отсутствии фиброза и минимальном и умеренно выраженном фиброзе несовпадения результатов составили по 15,7%. При выраженном фиброзе и циррозе печени несовпадений не наблюдалось. Результаты проведенных исследований не противоречат данным других авторов, которые указывают, что ФЭМ не чувствительна на стадиях между отсутствием фиброза и слабо выраженным фиброзом [11]. Однако она может использоваться как скрининговый метод для выявления фиброза у детей с хроническими заболеваниями печени, в частности у детей с МВ, но необходимо сравнение с биохимическими и морфологическими данными [12, 13, 17].

Разница в интерпретации данных ASQ и ФЭМ, возможно, связана как с особенностью механизма формирования фиброза у больных с МВ, так и спецификой использования методик. Отличительной чертой ASQ по сравнению с ФЭМ является возможность выбора для исследования любой области в паренхиме печени. При использовании ASQ на основании цветового кодирования выбирали интересующие участки фиброзной ткани. Индекс плотности измеряли в участках фиброза каждого сегмента печени 3 раза, вычисляли среднюю величину, которая являлась окончательным результатом. При ФЭМ область исследования ограничена 6 см<sup>3</sup> в проекции правой доли печени по передней или срединной подмышечной линии в восьмом—одиннадцатом межреберьях и отсутствует возможность выбора. Исследуемый участок фиксирует нормальную ткань печени, фиброз и выраженный холестаза, который лежит в основе механизма формирования фиброза у больных с МВ. Даже на основании традиционного ультразвукового исследования с использованием серой шкалы сложно визуально отдифференцировать такие ультразвуковые при-

знаки, как холестаза (уплотненные/утолщенные стенки внутрипеченочных желчных протоков) и фиброз (уплотнение по ходу ветвей воротной вены), поскольку по гистологическим данным эти структуры расположены рядом и образуют междольковую печеночную триаду.

Качественный метод оценки паренхимы печени в группе детей с отсутствием фиброза при наложении цвета фиксировал красный тон по ходу ветвей воротной вены. Однако количественная оценка не подтверждала наличие фиброза. ИП находился в пределах нормальных значений. Лабораторные данные у этих больных указывали на признаки выраженного холестаза. Использование сравнительного анализа ASQ с определением индекса плотности и учетом клинко-лабораторных данных позволяет провести дифференциальную диагностику между ультразвуковыми признаками холестаза и фиброза печени.

Таким образом, оценка паренхимы печени с помощью традиционного ультразвукового исследования с определением кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола позволяет предположить степень выраженности фиброза в печеночной ткани и выявить признаки портальной гипертензии. Использование ультразвуковых методик ASQ и ФЭМ объективизирует результат исследования, так как наряду с качественным анализом эхограмм стала возможной и количественная оценка паренхимы печени и стадии фиброза.

## Выводы

Неинвазивность, небольшая длительность исследования и отсутствие противопоказаний дают возможность использовать ASQ у детей с МВ для раннего выявления начальных признаков фиброза в печени, а также для динамического наблюдения за развитием процесса и оценки эффективности проводимой гепатопротективной терапии.

### Список литературы

1. Волков И.К. Антиоксидантная терапия у больных с муковисцидозом // VIII национальный конгресс «Муковисцидоз у детей и взрослых»: Тез. докл. — Ярославль, 2007. — С. 49–50.
1. Volkov I.K. Anti-oxidative's therapy in patients with cystic fibrosis // VIII national congress «Cystic fibrosis in children and adults»: Abstracts. — Yaroslavl, 2007. — P. 49–50.
2. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В. и др. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами // Рос. педиатр. журн. — 2013. — № 2. — С. 31–38.
2. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V. et al., Options of ultrasound diagnostics at rating of severity of fibrosis in children with chronic hepatitis // Ros. pediatr. zhurn. — 2013. — N 2. — P. 31–38.
3. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В. и др. Ультразвуковая методика количественной оценки структуры паренхимы печени у здоровых детей // Рос. педиатр. журн. — 2013. — № 1. — С. 31–37.
3. Dvoryakovskaya G.M., Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V. et al. Ultrasound technique of quantitative rating of liver parenchyma structure in healthy children // Ros. pediatr. zhurn. — 2013. — N 1 — P. 31–37.
4. Дворяковская Г.М., Симонова О.И., Иванов А.П. и др. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния детей при муковисцидозе // SonoAce-International. — 2006. — № 15. — С. 48–58.
4. Dvoryakovskaya G.M., Simonova O.I., Ivanov A.P. et al. Ultrasound diagnostics in rating of children status at cystic fibrosis // SonoAce-International. — 2006. — N 15. — P. 48–58.
5. Дворяковский И.В., Симонова О.И., Дворяковская Г.М., Горбунова М.О. Новые возможности ультразвуковых исследований органов брюшной полости

- при муковисцидозе у детей // Рос. педиатр. журн. – 2008. – № 4. – С. 33–37.
5. *Dvoryakovskiy I.V., Simonova O.I., Dvoryakovskaya G.M., Gorbunova M.O.* New options of ultrasound investigations of abdominal organs at cystic fibrosis at children // Ros. pediater. zhurn. – 2008. – N 4. – P. 33–37.
  6. *Делягин В.М., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю.* и др. Лучевая диагностика поражений печени, желчного пузыря и поджелудочной железы при муковисцидозе у детей // SonoAce-International. – 2003. – № 11. – С. 48–53.
  6. *Delyagin V.M., Kapranov N.I., Kashirskaya N.J.* et al. The Radiology of diseases of the liver, gallbladder and the pancreas at cystic fibrosis in children // SonoAce-International. – 2003. – N 11. – P. 48–53.
  7. *Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А.* и др. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 106–115.
  7. *Kashirskaya N.J., Kapranov N.I., Kusova Z.A.* et al. Involvement of hepatobiliary system at cystic fibrosis // Pediatrics. – 2012. – Vol. 91, N 4. – P. 106–115.
  8. *Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г.* и др. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброзирования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей // Рос. педиатр. журн. – 2010. – № 2. – С. 28–31.
  8. *Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G.* et al. Interrelations of serum fibrosis markers with structural-functional status changes of the liver in children // Ros. pediater. zhurn. – 2010. – N 2. – P. 28–31.
  9. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка / Под ред. *И.В. Дворяковского.* – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2009. – 384 с.
  9. Ultrasound anatomy of the healthy child / Ed. *I.V. Dvoryakovskiy.* – M.: LLC «Firma STROM», 2009. – 384 с.
  10. *Шакина Л.Д., Смирнов И.Е.* Молекулярные маркеры гипоксической трансформации ангиофиброгенеза в печени // Молекулярная медицина. – 2012. – № 3. – С. 22–28.
  10. *Shakina L.D., Smirnov I.E.* Molecular markers of hypoxic transformation angiofibrogenesis in the liver // Molecular medicine. – 2012. – N 3. – P. 22–28.
  11. *Bonino F., Arena U., Brunetto M.R.* et al. Liver stiffness, a non-invasive marker of liver disease: a core study group report // Antiviral Ther. – 2010. – Vol. 15 (suppl. 3). – P. 69–78.
  12. *De Ledingham V., Le Bail B., Rebouissoux L.* et al. Liver stiffness measurement in children using Fibroscan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol. 45, N 5. – P. 443–450.
  13. *De Lédingham V., Vergniol J.* Élastographie impulsionnelle (FibroScan) // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2008. – Vol. 32, N 6S1. – P. 58–61.
  14. *Garcia G., Keeffe E.B.* Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 3053–3055.
  15. *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. – N 18. – P. 3889–3895.
  16. *Nash K.L., Collier J.D., French J.* et al. Cystic fibrosis liver disease: to transplant or not to transplant? // Am. J. Transplant. – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 162–169.
  17. *Witters P., de Boeck K., Dupont L.* et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease // J. Cyst. Fibros. – 2009. – Vol. 8, N 6. – P. 392–399.