

На правах рукописи

Кузьмина Наталья Евгеньевна

**ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ
ПРИ ДИФФУЗНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2018

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации Л. К. Мошетова)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Пыков Михаил Иванович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Шолохов Владимир Николаевич**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение ультразвуковой диагностики, ведущий научный сотрудник;

- доктор медицинских наук, профессор **Трофимова Елена Юрьевна**, ГБУЗМ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», научное отделение ультразвуковых методов исследования и миниинвазивных методов лечения с использованием ультразвука, заведующая отделением.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“ Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 27 » мая 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Автореферат разослан «___» января 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хронические диффузные заболевания печени – важный вопрос современной детской гастроэнтерологии. Интерес к этой группе заболеваний обусловлен их растущим распространением, часто тяжелым течением, склонностью к прогрессированию, неблагоприятными последствиями. Цирроз, являясь терминальной стадией фиброза, занимает 9-е место среди всех причин смерти в мире и 6-е место среди лиц наиболее трудоспособного возраста – от 14 до 30 случаев на 100 000 населения. В нашей стране этот показатель значительно выше – до 60 случаев на 100 000 населения. Среди детей с хроническими болезнями печени различной этиологии цирроз печени диагностируется у 24,1% пациентов. При оценке клинического течения цирроза печени выявлено, что наиболее часто процесс развивается в исходе аномалий желчных протоков (75,6%), альфа1-антитрипсиновой недостаточности (63,6%), аутоиммунного гепатита (56,9%), хронического гепатита D (57,4%), болезни Вильсона - Коновалова (45,6%) (Каганов Б.С., с соавт., 2008). В ряде случаев этиологические факторы остаются невыясненными, и тогда эти формы патологии обозначаются как криптогенный цирроз (не классифицированный в других рубриках).

Декомпенсация цирроза, независимо от этиологии, сопровождается развитием осложнений - печеночно-клеточной недостаточности с нарушением белково-синтетической функции печени, развитием синдрома портальной гипертензии, кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, асцита, печеночной энцефалопатии, что является причиной гибели пациентов (Elрек, G.O., 2014). Поздняя диагностика многих заболеваний обуславливает неблагоприятный исход, приводит к единственному методу терапии – ортотопической трансплантации печени.

Таким образом, тяжесть фиброза и его прогрессирование - важные предикторы исхода заболевания, независимо от этиологии. Определение скорости фиброзного процесса печени, при ее диффузных заболеваниях, необходимы для оценки эффективности уже проведенного лечения. Поэтому изучение темпов фиброза у детей не только биологическая и медицинская, но и социально-экономическая проблема, так как затрагивает молодой, наиболее активный и продуктивный период жизни человека.

Эластография сдвиговой волной, как новая ультразвуковая методика оценки жесткости печени, мало изучена в детской практике, поскольку связана с определенными трудностями - с невозможностью проведения биопсии

печени, обусловленное ограниченными техническими возможностями, наличием противопоказаний, негативной реакцией родителей. Работы по изучению нормальных эластометрических показателей печени у детей представлены преимущественно исследованиями с использованием транзистентной и точечной эластографии сдвиговой волной (Eiler, J., et al., 2012, Engelmann, G., et al., 2012, Hanquinet, S., et al., 2013, Lee, M.J., et al., 2013, Marginean, C.O., 2012, Noruegas, M.J., et al., 2012, Sagir, A., et al., 2015). Исследования с использованием метода двумерной эластометрии сдвиговой волной в педиатрической практике вовсе единичны (Belei, O., et al., 2016, Franchi-Abella, S., et al., 2016, O. Tutar, O., et al., 2014). Анатомо-физиологические особенности детского возраста требуют разработки собственных диагностических норм и методик. К вопросам, требующих внимания находятся: критерии нормы жесткости печени у практически здоровых детей с учетом возраста и пола, стандартные методические приемы проведения эластометрии, диагностическая информативность в оценке риска гепатологических проблем. В связи с чем, необходимо дальнейшее изучения возможностей ЭСВ в диагностике диффузных заболеваний печени у детей, что определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить нормальные показатели жесткости печени у здоровых детей и выявить диагностические возможности эластометрии у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени.

Задачи исследования:

1. Уточнить особенности эластографической картины жесткости неизменной печени в различных гендерно-возрастных группах.
2. Оценить возможности эластографии сдвиговой волной при диффузных заболеваниях печени у пациентов с хроническими заболеваниями (муковисцидоз, гепатит) и определить оптимальные пороговые значения параметров жесткости для решения задач дифференциальной диагностики.
3. Провести сравнительный анализ диагностической информативности эластографии сдвиговой волной и ультразвуковых методик в серошкальном и доплерографическом режимах и определить их роль в мультипараметрическом ультразвуковом исследовании печени.

Научная новизна исследования

Впервые в России изучены показатели жесткости печени у практически здоровых детей в разных возрастных и гендерных группах с использованием ультразвукового сканера Aixplorer (Supersonic Imagin, Aix-en-Provence, Франция).

Определено пороговое значение модуля Юнга, повышающее специфичность и прогностическую точность стандартного ультразвукового исследования печени у детей в рамках мультипараметрической оценки.

Впервые изучены количественные показатели жесткости ткани печени и доказаны ее изменения на фоне муковисцидоза с использованием ультразвукового сканера Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Франция).

Проведен корреляционный анализ эластометрических и эластографических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени.

Практическая значимость работы

Применение нормативных эластометрических критериев и их пороговых значений позволит повысить точность диагностики диффузных изменений паренхимы печени, оптимизировать алгоритм оказания медицинской помощи детям с заболеваниями печени.

Использование разработанной методики эластографии сдвиговой волной в рамках мультипараметрического ультразвукового исследования печени позволит повысить воспроизводимость исследования и даст возможность с большей точностью сопоставлять результаты исследования, полученные как одним врачом, так и разными врачами в различных лечебных учреждениях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Значения жесткости неизменной паренхимы печени достоверно отличаются от значений жесткости при патологических изменениях органа.
2. Эластометрические параметры позволяют выявить изменение жесткости у пациентов групп риска и способствуют повышению качества диагностики диффузных изменений печени при ультразвуковом исследовании.

Апробация диссертационной работы

Основные положения работы доложены в устных докладах и материалах следующих конференций и конгрессов: IV Уральский съезд специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Челябинск, ноябрь 2016); XIII Национальный конгресс «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» (Сергиев Посад, апрель 2017); 4-й Съезд специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Чебоксары, октябрь 2017); Всероссийская мультидисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики и лечения в гастроэнтерологии, поверхностно расположенных органов» (Казань, апрель 2018); XII Всероссийский

национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов Радиология (Москва, май 2018);

Апробация диссертации состоялась 22 мая 2018 г. на расширенном заседании кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №5 (141). Работа рекомендована к защите по специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Реализация результатов исследования

Материалы диссертационного исследования внедрены в педагогический процесс кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, включены в лекционные и практические занятия на циклах дополнительного профессионального образования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка сокращений. Указатель использованной литературы включает 166 источников, из них 50 отечественных и 116 – иностранных. Иллюстративный материал представлен 28 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

В основу настоящей работы положен анализ результатов ультразвукового исследования 262 пациентов, проходивших обследование и лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Челябинская областная детская клиническая больница и Клинике Профессора Кинзерского, город Челябинск, в период с июня 2015 по октябрь 2017г. С учетом клинико-лабораторных данных пациенты были разделены на две группы: группа сравнения, группа пациентов с диффузными заболеваниями печени (ДЗП), включающая подгруппы с муковисцидозом и гепатитами. В таблице 1 представлено распределение пациентов на клинические группы по гендерному признаку.

Таблица 1 – Распределение пациентов клинических групп по гендерному признаку

Клинические группы	Количество больных	Пол мужской	Пол женский
Группа сравнения	200	97	103
Группа с ДЗП	62	31	31

Группу сравнения составили 200 пациентов без патологии печени – группа практически здоровых детей. Пациенты группы сравнения были разделены на возрастные подгруппы в соответствии с возрастной периодизацией по А. В. Мазурину, И. М. Воронцову. В таблице 2 представлено распределение пациентов по возрастному признаку.

Таблица 2 – Распределение пациентов группы сравнения по возрастному признаку

Клинические группы	Возрастные группы		
	3–6 лет	7–11 лет	12–18 лет
Группа сравнения	103	52	45

Критериями включения в группу явились:

- 1) рост и вес каждого ребенка находились в интервале от 5-го до 95-го перцентиля возрастной нормы;
- 2) отсутствие в анамнезе заболевания печени и (или) застойной сердечной недостаточности;
- 3) отсутствие воспалительных изменений по данным общего и биохимического анализов крови (признаков холестаза, цитолиза);
- 4) отсутствие патологических изменений печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и селезенки по данным ультразвукового исследования в серошкальном и доплерографическом (цветовое доплеровское картирование, энергетическое доплеровское исследование, импульсно-волновая доплерография) режимах;
- 5) спокойное поведение ребенка во время исследования.

В группу «диффузные заболевания печени» вошли 62 пациента: 32 ребенка с муковисцидозом и 30 – с гепатитами. Критерии включения пациентов с диффузными заболеваниями печени:

- генетически доказанный муковисцидоз – диагноз был установлен на основании клинико-лабораторного обследования с анализом данных анамнеза, ДНК-диагностики с определением генотипа и положительного потового теста;

- хронические гепатиты, гепатопатии, сопровождающиеся повышением биохимических проб печени.

Исследуемая группа детей с муковисцидозом включала 32 ребенка, 12 мальчиков и 20 девочек, в возрасте 3–17 лет. Течение заболевания у 17 (53,1 %) детей расценивалось как среднетяжелое (первая подгруппа), у 15 (46,9 %) детей – как тяжелое (вторая подгруппа). Биопсия печени не была включена в алгоритм обследования пациентов с муковисцидозом, так как показана в тех случаях, если имеются сомнения в диагнозе или для подтверждения данных перед проведением трансплантации печени. Исследуемая группа детей с другими хроническими заболеваниями печени включала 30 детей: 20 мальчиков и 10 девочек, в возрасте 3–18 лет. В данной группе пациенты распределились следующим образом: криптогенный гепатит – 10, аутоиммунный гепатит – 4, гепатит неуточненного генеза – 3, цирроз печени – 3, гепатит цитомегаловирусной этиологии – 2, болезнь накопления – 2, недиагностированный фиброз печени – 2, первичный склерозирующий холангит – 2, вирусный гепатит С – 1, герпес-вирусный гепатит – 1. Гистологическая верификация (биопсия печени) была проведена 18 пациентам исследуемой группы с гепатитами. Аутоиммунный гепатит установлен 4 детям на основании наличия антинуклеарных антител и антител к гладкой мускулатуре (ANA- и SMA-антител).

В отношении всех пациентов было получено письменное информированное согласие законных представителей. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 6 от 16 мая 2017 г.) и локальным этическим комитетом ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница».

Всем 262 пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости, включающее три последовательных этапа: исследование в серошкальном, доплерографическом режимах и режиме эластографии и эластометрии сдвиговой волной. Исследование проводилось на аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) с использованием широкополосного конвексного датчика, работающего в диапазоне частот от 1 до 6 МГц.

Положение пациента на спине, после 6-часового голодания. Доступы: субкостальный, интеркостальный, эпигастральный, с расположением датчика перпендикулярно поверхности тела с минимальным мануальным давлением. Измерения проводились в зонах, свободных от сосудистых структур, с установлением зоны опроса на глубине 3–5 см от капсулы, в разных сегментах правой и левой долей печени. Жесткость тканей отображается на экране в виде цветовой кодированной карты, количественная величина жесткости оценивается в килопаскалях (кПа). Осуществляли 10 замеров среднего значения модуля Юнга (кПа) – E_{mean} , в разных сегментах правой и левой доли печени, по результатам которых рассчитывалось его среднее арифметическое значение.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM Statistics SPSS, 19. Большинство количественных показателей не подчинялось нормальному распределению, поэтому были использованы методы непараметрической статистики. Все количественные данные представлены в виде M (среднее значение), m (стандартная ошибка среднего значения), σ (стандартное отклонение), медианы (50-й перцентиль), 25–75-го перцентилей, минимального и максимального значений. Межгрупповое сравнение количественных параметров проводилось с использованием критерия U – Манна – Уитни, Краскела – Уоллеса, качественных – точного критерия Фишера. При всех методах определялся уровень значимости, p (различия считались достоверными при $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа двух признаков применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена, с расчетом коэффициента корреляции (R_s). Результаты анализа считались статистически достоверными также при $p \leq 0,05$. Для определения чувствительности и специфичности полученных значений жесткости нами проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой. Метод логистической регрессии, использованный в работе, позволяет выявить влияние изменений показателя модуля Юнга на вероятность развития цирроза. Получена математическая модель, предсказывающая прогноз развития фиброзно-цирротических изменений. Статистическая обработка данных проводилась совместно с канд. пед. наук, доцентом кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России Т. Н. Шамаевой.

Результаты исследований

Эластографическая картина неизменной печени у всех пациентов группы сравнения характеризовалась окрашиванием паренхимы обеих долей однородным синим цветом без участков локального повышения жесткости, что представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – Пример оценки жесткости печени у практически здорового ребенка: В-режим и режим двумерной эластографии сдвиговой волной. Результаты одного из 10 замеров. E_{mean} = 4,0 кПа. Однородное окрашивание без участков локального повышения жесткости

Показатели модуля Юнга были изучены на группе практически здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Значение модуля Юнга (E_{mean}, кПа) паренхимы неизменной печени в исследуемой группе практически здоровых детей

Группа	Модуль Юнга, кПа				
	M ± m	Медиана	Минимальное – максимальное значения	25–75-й процентиль	σ
3–18 лет	5,01 ± 0,03	5,00	3,00 – 6,30	4,70–5,38	0,49

Как видно из таблицы 3, среднее значение модуля Юнга неизменной паренхимы составило ($5,01 \pm 0,03$) кПа, медиана – 5,00 кПа (без учета возраста и пола).

Для уточнения возрастных особенностей жесткости неизменной паренхимы все обследованные пациенты были разделены на три группы в соответствии с возрастной периодизацией по А. В. Мазурину, И. М. Воронцову (1985).

Полученные значения жесткости паренхимы неизменной печени в различных возрастных группах представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Значение модуля Юнга (E_{mean} , кПа) паренхимы неизменной печени в различных возрастных группах

Возрастные группы	Модуль Юнга, кПа				
	$M \pm m$	Медиана	Минимальное – максимальное значения	25–75-й процентиль	σ
3–6 лет (n = 103)	$4,89 \pm 0,04$	4,90	3,48 – 6,18	4,56–5,22	0,45
7–11 лет (n = 52)	$5,09 \pm 0,07$	5,03	3,00 – 6,00	4,98–5,41	0,48
12–18 лет (n = 45)	$5,18 \pm 0,08$	5,24	4,05 – 6,20	4,77–5,54	0,51

По данным таблицы 4, медиана значения E_{mean} в возрастной группе 3–6 лет (n = 103) составила 4,90 кПа, E_{max} – 6,18 кПа. Медиана значения E_{mean} в возрастной группе 7–11 лет (n = 52) составила 5,03 кПа, E_{max} – 6,00 кПа. Медиана значения E_{mean} в возрастной группе 12–18 лет (n = 45) составила 5,24 кПа, E_{max} – 6,20 кПа.

Достоверные различия жесткости получены при сравнении показателей возрастных групп 3–6 лет и 7–11 лет ($p=0,001$), 3–6 лет и 12–18 лет ($p=0,001$). Между второй и третьей возрастными подгруппами статистически значимые различия не установлены ($p > 0,001$).

Для уточнения гендерных различий в показателях жесткости неизменной паренхимы печени нами был проведен анализ значений модуля Юнга у девочек (n = 103) и мальчиков (n = 97). Результаты анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Значение модуля Юнга (E_{mean}, кПа) паренхимы неизменной печени в исследуемой группе практически здоровых детей различных гендерных группах (возраст 3-18 лет)

Группы	Модуль Юнга, кПа				
	M ± m	Медиана	Минимальное – максимальное значения	25–75-й процентиль	σ
Мальчики (n = 97)	5,07 ± 0,07	5,08	4,06 – 6,00	4,82–5,50	0,48
Девочки (n = 103)	5,03 ± 0,05	4,99	4,26 – 5,70	4,78–5,33	0,36

В результате исследования не было установлено достоверных статистически значимых различий значений жесткости в зависимости от пола: медиана E_{mean} у мальчиков – 5,08 кПа, у девочек – 4,99 кПа (p = 0,345).

Группа детей с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) включала 32 пациента с муковисцидозом и 30 пациентов с гепатитом.

Эластографические особенности измененной печени у всех пациентов с ХЗП включали наличие разнообразной эластометрической картины: от однородного окрашивания в синие или голубые тона и отсутствия зон повышенной жесткости (т. е. качественные характеристики (цветовая гамма) не отличались от контрольной группы) до желто-оранжевого и красного окрашивания зоны интереса. Примеры оценки жесткости печени представлены на рисунках 2, 3.



Рисунок 2 – Пример оценки жесткости печени у ребенка с муковисцидозом: В-режим и режим двумерной эластографии сдвиговой волной. Результаты одного из 10 замеров. E_{mean} = 27,4 кПа

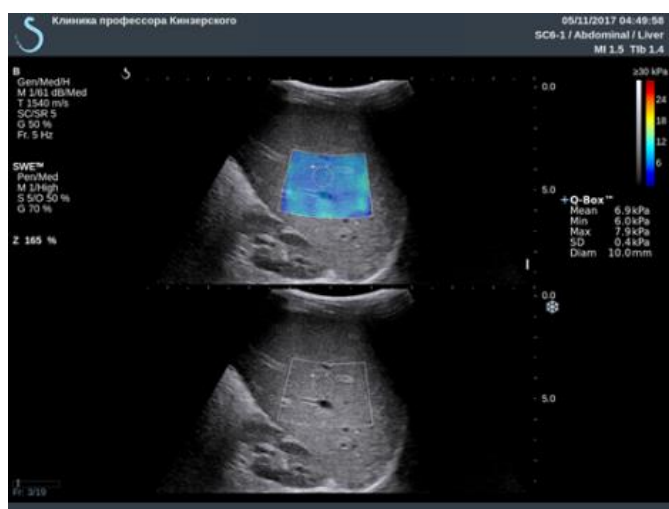


Рисунок 3 – Пример оценки жесткости печени у ребенка с неуточненным гепатитом: В-режим и режим двумерной эластографии сдвиговой волной. Результаты одного из 10 замеров. $E_{mean} = 6,9$ кПа

Изучение жесткости печени у детей с ХЗП продемонстрировало следующие значения модуля Юнга (таблица 6)

Таблица 6 – Жесткость (E_{mean} , кПа) паренхимы печени у детей в исследуемых группах практически здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями печени

Группы	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й процентиля	Минимальное – максимальное значения
Группа сравнения (n = 200)	$5,01 \pm 0,03$	0,49	5,00	4,70–5,38	3,00 – 6,30
Хронические заболевания печени (n = 62)	$7,49 \pm 0,31$	2,43	6,85	5,85–8,20	4,30 – 16,90

Примечание: при сравнении двух групп $p < 0,001$.

Согласно данным, приведенным в таблице 6, среднее значение модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени – $(7,49 \pm 0,31)$ кПа и медиана 6,85 кПа достоверно выше, чем у детей группы сравнения: среднее значение – $(5,01 \pm 0,03)$ кПа, медиана 5,00 кПа ($p < 0,001$).

Рассмотрим основные показатели, полученные при ультразвуковом исследовании печени, селезенки и сосудов печеночно-селезеночного бассейна, а также ряд биохимических показателей группы пациентов с ХЗП.

Характеристики ультразвуковой картины, показателей кровотока печени и селезенки пациентов с хроническими заболеваниями печени представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика ультразвуковой картины и показателей кровотока у детей с хроническими заболеваниями печени

Показатель	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й проценти	Минимальное – максимальное значения
Размеры печени, мм	$119,34 \pm 2,30$	18,12	117,00	103,50–130,75	90,00 – 172,00
Размеры селезенки, мм	$96,33 \pm 3,83$	29,94	95,00	75,50–108,50	48,00 – 230,00
Диаметр воротной вены, мм	$7,05 \pm 0,33$	2,62	6,00	5,50–8,00	4,40 – 21,00
Диаметр селезеночной вены, мм	$5,49 \pm 0,32$	2,48	5,00	4,00–6,00	3,00 – 20,00
Скорость кровотока в воротной вене, см/с	$18,20 \pm 0,54$	4,25	18,00	15,00–21,00	7,00 – 27,00
Скорость кровотока в селезеночной вене, см/с	$19,56 \pm 0,65$	5,07	19,00	17,00–22,00	7,00 – 44,00
Скорость кровотока в печеночной артерии, см/с	$43,54 \pm 2,09$	16,37	40,00	36,00–45,50	21,00 – 112,00
Скорость кровотока в селезеночной артерии, см/с	$76,48 \pm 3,06$	23,28	75,00	59,00–87,50	44,00 – 168,00
Индекс резистентности печеночной артерии	$0,72 \pm 0,01$	0,07	0,72	0,68–0,78	0,48 – 0,85
Индекс резистентности селезеночной артерии	$0,67 \pm 0,01$	0,08	0,67	0,60–0,72	0,48 – 0,88
Индекс пульсации селезеночной артерии	$1,10 \pm 0,03$	0,23	1,10	0,92–1,22	0,73 – 1,88

Анализируя данные таблицы 7 можно отметить, что среднее значение размеров печени составило ($119,34 \pm 2,30$) мм, медиана – 117,00 мм, среднее значение размеров селезенки – ($96,33 \pm 3,83$) мм, медиана – 95,00 мм. Среднее значение диаметра воротной вены – ($7,05 \pm 0,33$) мм, медиана – 6,00 мм, среднее значение диаметра селезеночной вены – ($5,49 \pm 0,32$) мм, медиана – 5,00 мм. Скорость кровотока в воротной вене: среднее значение – ($18,20 \pm 0,54$) см/с, медиана – 18,00 см/с; скорость кровотока в селезеночной вене: среднее значение – ($19,56 \pm 0,65$) см/с, медиана – 19,00 см/с. Таким образом, диаметр

воротной и селезеночной вены, скоростные показатели кровотока в воротной и селезеночной вене у пациентов с ХЗП не превышают допустимую норму. Среди остальных показателей кровотока обращает на себя внимание увеличение индекса резистентности ветви печеночной артерии: среднее значение – $(0,72 \pm 0,01)$, медиана – 0,72, а также индекса пульсации селезеночной артерии: среднее значение – $(1,10 \pm 0,03)$, медиана – 1,10.

Значимые биохимические показатели пациентов в группе с хроническими заболеваниями печени представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Биохимические показатели у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Показатель	$M \pm m$	σ	Медиана	25–75-й процентиля	Минимальное – максимальное значения
АЛТ, Ед/л (норма 0–42)	$88,25 \pm 18,37$	144,61	29,50	16,00–104,00	3,00 – 922,00
АСТ, Ед/л (норма 0–39)	$96,92 \pm 17,18$	135,29	39,50	30,75–82,50	11,00 – 582,00
ЩФ, Ед/л (норма 42–360)	$452,07 \pm 37,19$	280,80	421,00	280,50–517,00	2,00 – 1697,00
Общий билирубин, мкмоль/л(норма 2-21)	$18,11 \pm 5,45$	42,59	8,10	5,50–12,75	2,60 – 303,40
Прямой билирубин, мкмоль/л (норма 0-3,4)	$10,21 \pm 5,23$	35,46	3,05	1,73–5,30	0,30 – 234,00

По данным таблицы 8, среднее значение уровня АЛТ – $(88,25 \pm 18,37)$ Ед/л, АСТ – $(96,92 \pm 17,18)$ Ед/л, ЩФ – $(452,07 \pm 37,19)$ Ед/л, прямого билирубина – $85 (10,21 \pm 5,23)$ мкмоль/л у детей с хроническими заболеваниями печени выше нормы.

Проведен корреляционный анализ показателей модуля Юнга, ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени. Выявлены корреляционные пары, учитывая сильную и среднюю связь между показателями, у пациентов с хроническими заболеваниями печени, результаты представлены ниже (таблица 9).

Как видно из таблицы 9, анализ установил корреляционные связи в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени, демонстрируя связь значений модуля Юнга с размерами печени ($r = 0,412$, $p = 0,001$), размерами селезенки ($r = 0,457$, $p = 0,000$), диаметром воротной вены ($r = 0,550$, $p = 0,000$), диаметром селезеночной вены ($r = 0,580$, $p = 0,000$).

Таблица 9 – Результаты корреляционного анализа модуля Юнга, ультразвуковых, доплерографических и биохимических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени

Прямая и обратная связь		
Корреляционные пары	r	p
Модуль Юнга – размеры печени	0,412 **	0,001
Модуль Юнга – размеры селезенки	0,457 **	0,000
Модуль Юнга – диаметр воротной вены	0,550 **	0,000
Модуль Юнга – диаметр селезеночной вены	0,580 **	0,000
Модуль Юнга – скорость кровотока в воротной вене	-0,341 **	0,007
Модуль Юнга – скорость кровотока в селезеночной вене	-0,187	0,149
Модуль Юнга – скорость кровотока в печеночной артерии	0,217	0,093
Модуль Юнга – индекс резистентности селезеночной артерии	0,056	0,673
Модуль Юнга – индекс резистентности печеночной артерии	0,293 *	0,022
Модуль Юнга – индекс пульсации селезеночной артерии	0,266 *	0,045
Модуль Юнга – АЛТ	0,205	0,110
Модуль Юнга – АСТ	0,089	0,491
Модуль Юнга – ЩФ	-0,004	0,976
Прямой билирубин	0,544 **	0,000
Примечание – * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).		

Анализ подчеркивает тесную взаимосвязь всех параметров ультразвуковых, включая жесткость печени, доплерографических характеристик. Установленные взаимосвязи точно отражают патогенетические механизмы, являющие собой сложный многокомпонентный каскад реакций, итогом которого является перестройка морфологической структуры ткани печени. Поскольку изменения паренхимы печени сопровождаются изменением ее архитектоники и гидромеханического сопротивления, сосуды печеночно-селезеночного бассейна закономерно реагируют изменением своих показателей.

Взаимосвязь модуля Юнга с ультразвуковыми и доплерографическими характеристиками отражена на рисунке 4.

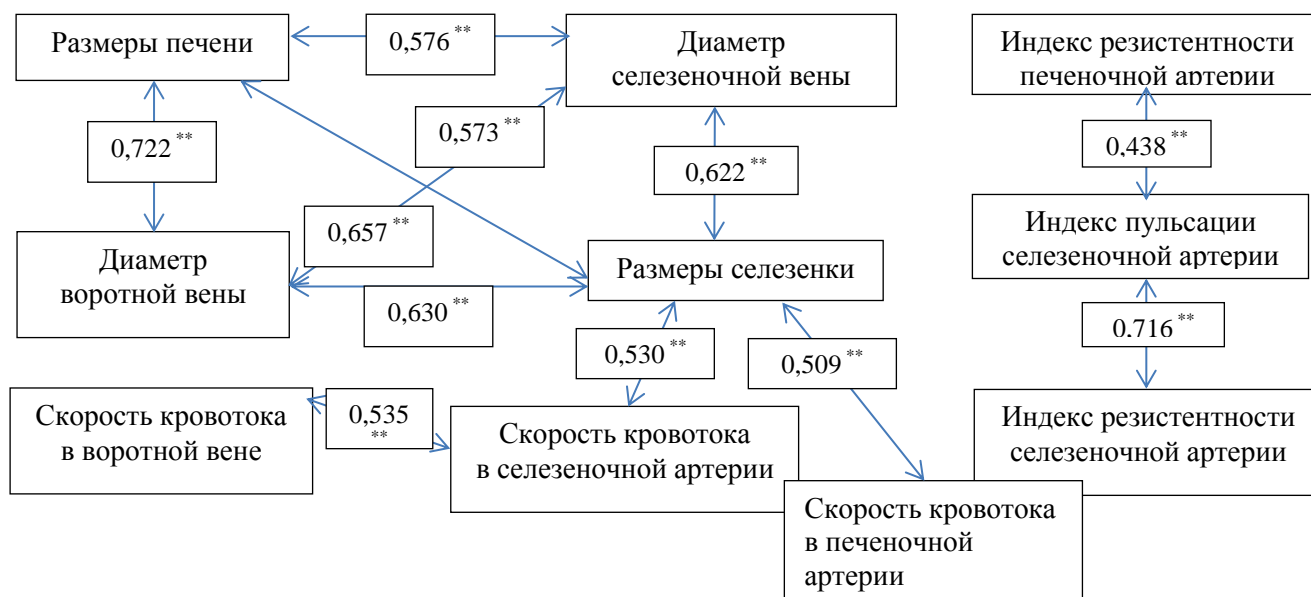


Рисунок 4 – Результаты корреляционного анализа ультразвуковых, доплерографических показателей у детей с хроническими заболеваниями печени.

Далее определены чувствительность и специфичность проведенных диагностических тестов, пороговое значение жесткости у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Рабочей характеристикой диагностического теста является ROC-кривая. Методом ROC-анализа изучены параметры информативности диагностического теста, где тестовой переменной является показатель жесткости. Анализ определил пороговые значения модуля Юнга, позволяющие усилить диагностику в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени (рисунок 5).

При построении ROC-кривой модуля Юнга получена площадь 0,916, что соответствует хорошей модели классификатора, 95 % доверительный интервал 0,867–0,965 (таблица 10).

Таблица 10 – Площадь под ROC-кривой, тестовая переменная – жесткость, модуль Юнга

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
			Верхняя граница	Нижняя граница
0,916	0,025	0,000	0,867	0,965

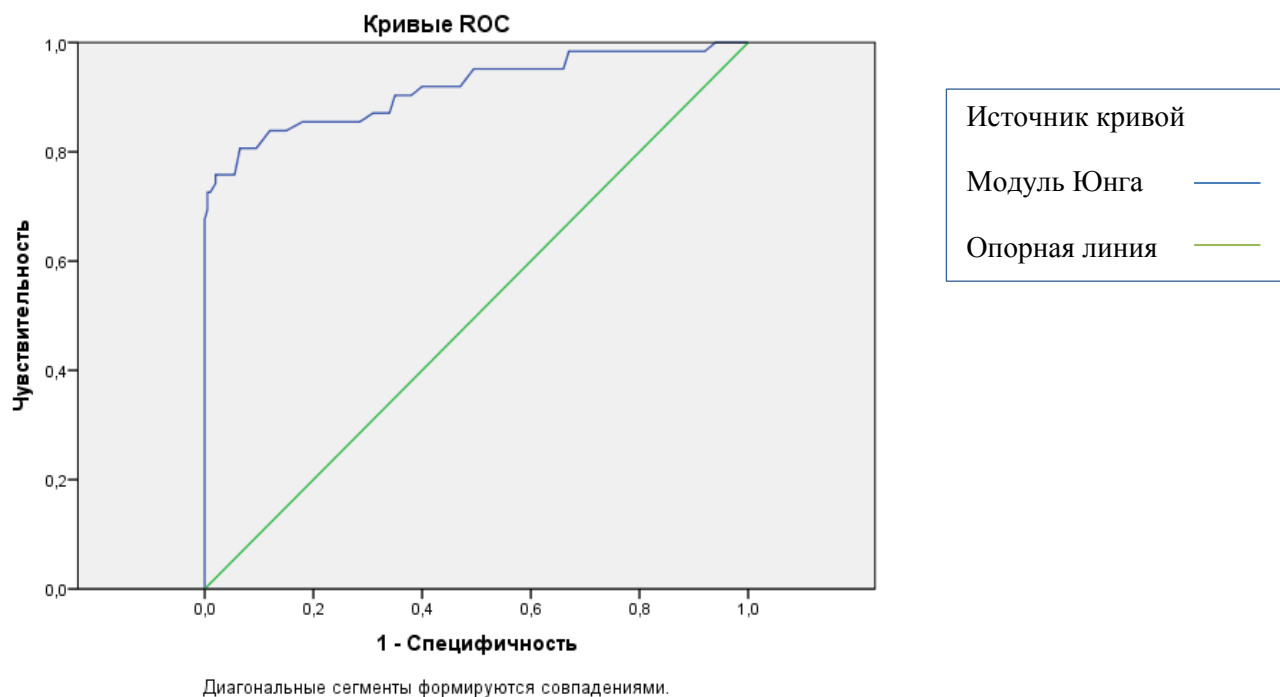


Рисунок 5 – ROC-кривая чувствительности и специфичности значения модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Таблица 11 отражает показатели чувствительности и специфичности значений модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени при разных значениях модуля Юнга, которые могут выбираться в качестве порога в зависимости от поставленной задачи.

Таблица 11 – Показатели чувствительности и специфичности значений модуля Юнга у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Пороговое значение модуля Юнга, кПа	Чувствительность, %	Специфичность, %
5,85	76	98
5,95	74	98
6,09	73	99

Значение модуля Юнга 5,95 кПа позволит усилить дифференциальную диагностику, выявлять детей, нуждающихся в дополнительном обследовании и наблюдении, в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени с чувствительностью 74% и специфичностью 98%. При значении модуля Юнга 6,09 кПа чувствительность составит 73%, специфичность – 99%.

Учитывая все сказанное выше, считаем, что при неизменной ультразвуковой картине печени и селезенки, отсутствии признаков нарушения

кровотока в печеночно-селезеночном бассейне, при наличии повышения биохимических показателей (признаках холестаза либо цитолиза) следует усилить диагностику методом эластографии сдвиговой волной. Если показатели модуля Юнга находятся в диапазоне 5,85–6,09 кПа, можно думать о раннем фиброзе. Необходимо дополнительно обследовать и наблюдать пациента, рассматривая его как представителя группы риска по хроническим заболеваниям печени. Если показатели жесткости выше 5,85–6,09 кПа, можно думать о проведении биопсии печени для уточнения диагноза и продолжать сравнительное эластометрическое динамическое наблюдение.

При помощи простого логистического регрессионного анализа (таблица 12) была получена математическая модель, позволяющая предсказывать вероятность наступления фиброзно-цирротических изменений у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Результаты представлены в таблице логит-регрессии.

Таблица 12 – Результаты проведения логистического регрессионного анализа

Предикторы	В	Стд. ошибка	Значимость, р	Отношение шансов (ОШ)	95 % дов. интервал для ОШ	
					Нижняя	Верхняя
Жесткость	2,963	0,437	< 0,001	19,35	8,218	45,558
Константа	-17,866	2,458	< 0,001	0		

Уравнение логит-регрессии для расчета вероятности отнесения к одной из двух групп пациентов:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(B_0 - B_1 \cdot k)}} ,$$

где К – жесткость;

$$B_0 = -17,87;$$

$$B_1 = 2,96$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{(17,87 - 2,96k)}}$$

Отношение шансов составило 19,35. Это означает, что с каждой дополнительной единицей жесткости, то есть при увеличении жесткости на 1,0 кПа, риск развития фиброза возрастает в 19,35 раза. Чувствительность этой модели (вероятность предсказания правильного диагноза, истинно больные будут отнесены к истинно больным) составила 72,6% (таблица классификации), специфичность – 99% (истинно здоровых к истинно

здоровым). Общий процент правильно классифицированных пациентов – безошибочность – 92,7 %.

Таким образом, учитывая достоверность различий жесткости печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени и группы сравнения, выявленную в результате проведенного исследования, целесообразно рекомендовать метод эластографии сдвиговой волной при ультразвуковом исследовании печени как этап мультипараметрической оценки с целью усиления диагностики. Эластометрия является объективной методикой оценки жесткости, улучшает возможности исследования в режиме серой шкалы, повышая прогностическую точность для выявления пациентов с заболеваниями печени. Это особенно значимо в стадии начального фиброза, когда обычный серошкальный ультразвуковой В-режим нечувствителен, а доплерографические характеристики печеночного кровотока не изменены. ЭСВ выявляет на ранних этапах изменения значений жесткости, что важно для назначения терапии в стадии начальных, управляемых и обратимых фиброзных изменений.

ЭСВ определяет показания к биопсии печени при наличии нечетких клиничко-лабораторных данных, надежно оценивая жесткость печени у ребенка, что позволяет избежать повторных инвазивных вмешательств, в дальнейшем осуществлять динамическое наблюдение. Регулярное наблюдение детей с патологическими эластометрическими показателями делает возможным своевременное формирование группы пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, заранее организуя связь с трансплантологами.

Учитывая концепцию персонифицированной, или предикативной (предупредительной), медицины, способной существенно повысить качество лечения в результате раннего выявления рисков возникновения того или иного заболевания у конкретного пациента, проведенное нами исследование может быть значимым для развития новых направлений в диагностике и выборе оптимальной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Показатели нормальной жесткости печени в группе практически здоровых детей в среднем составили $5,01 \pm 0,03$ кПа. Сравнительный анализ этих показателей в разных возрастных группах выявил их достоверные статистически значимые отличия: 3-6 лет $4,89 \pm 0,04$ кПа и 7-11 лет $5,09 \pm 0,07$ кПа ($P = 0,001$) соответственно; 3-6 лет $4,89 \pm 0,04$ кПа и 12-18 лет $5,18 \pm 0,08$ кПа ($P = 0,001$) соответственно. При этом гендерная зависимость не прослеживалась: мальчики $5,07 \pm 0,07$ кПа, девочки $5,03 \pm 0,05$ кПа ($P = 0,345$)

2. Количественные параметры жесткости в группе пациентов с хроническими заболеваниями печени достоверно превышают эти значения в группе здоровых детей: $7,49\text{кПа} \pm 0,31\text{кПа}$ и $5,01\text{кПа} \pm 0,03\text{кПа}$ ($P < 0,001$) соответственно.

3. Определено значение модуля Юнга - $5,85\text{-}6,09$ кПа, позволяющее усилить дифференциальную диагностику в группе детей с хроническими заболеваниями печени, прогнозируя риск патологических изменений жесткости паренхимы.

4. Эластография сдвиговой волной является объективной методикой оценки жесткости печени у детей при ее диффузных заболеваниях, особенно в стадии начального фиброза, когда обычный серо-шкальный ультразвуковой В-режим нечувствителен, а доплерографические характеристики печеночного и селезеночного кровотока не имеют отклонений от нормы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод эластографии сдвиговой волной рекомендуется включить в качестве второго этапа мультиметрического ультразвукового обследования пациентов с хроническими заболеваниями печени.

2. Для стандартизации эластографии сдвиговой волной рекомендуются следующие методические приемы:

- исследование проводить натощак, в положении лежа на спине с запрокинутой правой рукой, на фоне спокойного дыхания, у детей старшего возраста – во время задержки дыхания не более 10 секунд или во время неглубокого вдоха;
- доступы – субкостальный, интеркостальный, эпигастральный, датчик располагать перпендикулярно поверхности тела с минимальным мануальным давлением;
- измерения проводить в зонах, свободных от сосудистых структур, устанавливая зону опроса (Q-Box) на глубине 3–5 см от капсулы, в разных сегментах правой и левой долей печени;
- выбор зоны интереса производить с учетом данных В-режима, располагать их на одинаковой глубине и проводить измерения модуля Юнга в каждой зоне интереса при окрашивании 90 % цветового окна, завершая при получении 10 информативных измерений среднего значения модуля Юнга (кПа) – E_{mean} .

В протоколе исследования отразить цветовую карту зоны опроса

(гомогенное синее, сине-зеленое, сине-зеленое с желтыми участками, желтое, красно-оранжевое окрашивание). В заключении указать среднее значение модуля Юнга, полученное в результате 10 измерений, в случае неравномерной эластометрической картины обратить внимание на величину максимальных показателей.

3. В качестве критерия выбора в дифференциации патологически измененной жесткости печени с высоким риском заболевания печени использовать пороговое значение модуля Юнга 5,85–6,09 кПа (средний показатель E_{mean}). Пациенты со значением модуля Юнга, равным или выше указанного, должны быть включены в группу индивидуального наблюдения и динамического контроля.

4. На основе изученных показателей жесткости разработана программа расчета вероятности развития фиброзно-цирротических изменений с точностью 92,7 %. Расчет вероятности развития фиброза у пациентов с заболеванием печени может быть рекомендован для применения в практическом здравоохранении.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузьмина, Н. Е. Изучение нормальных показателей жесткости печени у детей с использованием метода эластометрии сдвиговой волной / Н. Е. Кузьмина, А. Ю. Кинзерский, М. Л. Кинзерская // Материалы IV Уральского съезда специалистов ультразвуковой диагностики. – 2016. – г. Челябинск, 10–12 ноября 2016 г. – С. 11.

2. Пыков, М. И. Изучение показателей жесткости печени у детей с муковисцидозом методом эластометрии сдвиговой волной / М. И. Пыков, Н. Е. Кузьмина, А. Ю. Кинзерский, И. П. Каримова // Материалы XIII Национального конгресса с международным участием «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза». – 2017. – г. Сергиев Посад, 27–28 апреля 2017 г. – С. 71–72.

3. Пыков, М. И. Изучение нормальных показателей жесткости печени у детей с использованием метода эластометрии сдвиговой волной / М. И. Пыков, Н. Е. Кузьмина, А. Ю. Кинзерский // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 3 (8). – С. 94–95.

4. Пыков, М. И. Использование эластографии сдвиговой волной в изучении показателей жесткости печени у детей с муковисцидозом / М. И. Пыков, Н. Е. Кузьмина, А. Ю. Кинзерский, И. П. Каримова // Материалы 4-го Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа. – 2017. – г. Чебоксары, 5–7 октября 2017г. – № 4. – С. 23.

5. Кузьмина, Н. Е. Неинвазивные методы диагностики хронических заболеваний печени в детской практике / Н. Е. Кузьмина // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – № 2. – С. 92–97.

6. Кузьмина, Н. Е. Количественная оценка фиброза печени у детей с муковисцидозом / Н. Е. Кузьмина, И. П. Каримова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – № 2. – С. 47–51.

7. Пыков, М. И. Изучение нормальных показателей жесткости печени у детей с использованием метода эластометрии сдвиговой волной / М. И. Пыков, Н. Е. Кузьмина, А. Ю. Кинзерский // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – № 4. – С. 63–69.

8. Пыков, М. И. Изучение показателей жесткости печени у детей с муковисцидозом методом эластографии сдвиговой волной / М. И. Пыков, Н. Е. Кузьмина, А. Ю. Кинзерский, И. П. Каримова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 4. – С. 10–19.

9. Пыков, М. И. Эластография сдвиговой волны в оценке жесткости печени у детей до года / М. И. Пыков, Е. А. Филиппова, В. Э. Рычкова, А. И. Гуревич, Т. А. Титова, Н. Е. Кузьмина, А. В. Дегтярева, Б. И. Зыкин // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2018. – № 1. – С. 72–77.

10. Пыков М.И., Кузьмина Н. Е., Кинзерский А.Ю., Сорокин Д.В. Эластография сдвиговой волной при хронических заболеваниях печени: изучение показателей жесткости у детей. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2018 - №1 - С. 32-42.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДЗП – диффузные заболевания печени

ХЗП – хронические заболевания печени

ЭСВ – эластография сдвиговой волной

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ANA– антитела – антиядерные антитела

SMA– антитела – антитела к гладкой мускулатуре

ROC– рабочая характеристика приёмника

PI – индекс пульсации

RI – индекс резистентности