

На правах рукописи

**РЫЧКОВА**  
**Виктория Эдуардовна**

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА АЛАЖИЛЛЯ**

**14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия**

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

**Москва – 2018**

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации Л. К. Мошетова)

**Научный руководитель:**

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

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Дегтярева Анна Владимировна**

**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 **Мухина Юлия Григорьевна**, ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, педиатрический факультет, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, профессор кафедры

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 27 » мая 2019 г. в 14.30 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 дом 86.

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

Автореферат разослан «    » января 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**З.С. Цаллагова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Синдром Алажилля (англ. Alagille syndrome) (СА) – это мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся холестатическим поражением печени (гипоплазия внутрипеченочных трактов), аномалиями сердечно-сосудистой системы (периферический стеноз и/или гипоплазия ветвей легочной артерии и др.), скелета, глаз и характерным лицевым дисморфизмом. Распространенность заболевания составляет 1:70000-1:100000 живорожденных новорожденных детей [D. Alagille et al., 1975; N.B. Spinner et al., 2013].

На сегодняшний день диагностика основывается на выявлении 3 из 5 главных вышеперечисленных диагностических критериев. При недостаточности или сомнительных результатах выполняется морфологическое исследование биоптата печени и молекулярно-генетическое тестирование (JAG 1, NOTCH 2) [К.М. Emerick et al., 1999; В.М. Kamath et al., 2012].

Многие авторы отмечают необходимость усовершенствования ранней диагностики в связи с трудностями дифференциальной диагностики с билиарной атрезией в первые месяцы жизни, при которой требуется ранняя хирургическая коррекция по Касаи [А.В. Дегтярева, 2008; Б.С. Каганов с соавт., 2009; P. Subramaniam et al., 2011; Н.Н. Cho et al., 2016; S. Han et al., 2017]. Радикальный метод лечения – трансплантация печени показана 21-50% пациентам с СА с выраженным синдромом холестаза в грудном возрасте [К.М. Emerick et al., 1999]. Посттрансплантационная выживаемость в течение последующих 5-ти лет составляет около 80% пациентов, улучшение роста и качества жизни отмечена у 90% прооперированных [Arnon R. et al., 2012; Kamath V.M. et al., 2012].

Значительное разнообразие и волнообразное течение клинических и лабораторных проявлений синдрома холестаза при СА не позволяют выявить диагностически значимые признаки. Трудности дифференциальной диагностики возникают из-за сходства, а иногда и общей клинической картины, лабораторных показателей внутри и внепеченочного холестаза. Инструментальная диагностика СА, включающая в себя пункционную биопсию печени, КТ, МРТ, холангиографию с применением

медикаментозной анестезии, позволяет определить уже сформировавшийся фиброз и цирроз печени без выявления начальных признаков и не имеет 100% специфичности [S.M. Dehghani et al., 2006, А.В. Дегтярева, 2008, Б.С. Каганов, 2008].

Ультразвуковые критерии изменений гепатобилиарной системы, как ведущего признака синдрома холестаза и аномалий других органов, в частности мочевыделительной системы в раннем возрасте при СА в отечественной и зарубежной литературе в настоящее время освещены неполно. В отечественных источниках литературы описаны единичные клинические случаи и исследования, посвященные изучению диагностики синдрома Алажилля основанные на немногочисленной выборке пациентов [Л.Я. Климов с соавт., 2011; Л.Г. Горячева с соавт., 2013; А.И. Колотилина с соавт., 2014; А.В. Никитин, 2017]. Ультразвуковая оценка почек в данных работах не проводилась.

В недавних исследованиях Н.Н. Cho с соавт. [2016] при сравнительном анализе изменений желчного пузыря у детей с СА и БА, выявили аномальный желчный пузырь у 57% обследованных с СА, и 79% с БА. В исследовании S. Nap. с соавт. в 2017 г. гипоплазия желчного пузыря отмечалась у 86% пациентов с СА и у 81% (35/43) больных с БА.

Со стороны мочевыделительной системы в последнее время зарубежные авторы описывают грубую патологию почек и признаки почечной дисплазии, выявленные у детей старше 2 лет, без детального исследования ультразвуковых признаков у детей первого года жизни [P. Subramaniam et al., 2011; В.М. Kamath et al., 2013]. Авторами также отмечено что, распространенность почечных аномалий по данным ранних исследований [Chung-Park et al., 1982; Nabib et al., 1987; Tolia et al., 1987; Hirai et al., 2005; Shrivastava et al., 2010] колебалась от 19% до 74%, однако описанные общие клинические особенности у пациентов с СА не были сосредоточены на оценке поражения почек [Kamath В.М. et al., 2013].

Таким образом, среди ученых до сих пор нет единого мнения об алгоритме ультразвукового обследования детей в диагностике СА в раннем возрасте. Применение классических методов диагностики нередко приводит к ошибочной трактовке, и как следствие к необоснованной тактике оперативного лечения.

Данная работа посвящена поиску и внедрению новых подходов в ранней ультразвуковой диагностике СА и дифференциальной диагностике с БА у пациентов в первые месяцы жизни.

### **Цель исследования**

Оптимизация диагностики синдрома Алажилля у детей раннего возраста на основании применения ультразвукового исследования.

### **Задачи исследования**

1. Оценить ультразвуковые особенности органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с синдромом Алажилля.
2. Провести сравнительный анализ ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы и селезенки у детей с синдромом Алажилля и билиарной атрезией в различные возрастные периоды.
3. Изучить диагностическую значимость ультразвуковых изменений почек у детей с синдромом Алажилля в течение первого года жизни.
4. Выявить взаимосвязь между ультразвуковыми изменениями почек и уровнем общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у детей с синдромом Алажилля.
5. Разработать критерии ультразвуковой диагностики и динамического наблюдения детей с синдромом Алажилля.

### **Научная новизна работы**

Впервые описаны и установлены ультразвуковые особенности изменений гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с синдромом Алажилля в возрастном аспекте. Проведен сравнительный анализ информативности ультразвуковых признаков изменений гепатобилиарной системы и селезенки у пациентов с СА и БА в разных возрастных периодах.

Впервые определена диагностическая значимость ультразвукового исследования почек у пациентов первых месяцев жизни с синдромом Алажилля. Установлена возможность детального ультразвукового исследования почек у детей первых месяцев жизни. В результате проведенного анализа ультразвуковых признаков и лабораторных

показателей у пациентов с синдромом Алажилля установлена корреляционная связь между ультразвуковыми изменениями почек и уровнем общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Впервые у детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни установлена диагностическая значимость сочетанной стандартной УЗ оценки гепатобилиарной системы и высокочастотного сканирования почек.

### **Практическая значимость работы**

Практическая значимость работы состоит в проведенном исследовании, позволившем научно обосновать, разработать и внедрить ультразвуковые критерии ранней диагностики синдрома Алажилля.

Установленные в результате проведенной работы, ультразвуковые критерии синдрома Алажилля, повышают эффективность ранней диагностики и уменьшают риск неоправданного хирургического вмешательства, тем самым сохраняя качество жизни детей до трансплантации печени.

Разработанная в процессе исследования модель комплексной ультразвуковой диагностики позволила улучшить дифференциальную диагностику синдрома Алажилля и билиарной атрезии в раннем возрасте на этапах выбора тактики дальнейшего ведения и лечения.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Определены ультразвуковые особенности изменений гепатобилиарной системы и селезенки при синдроме Алажилля в первые 3 месяца жизни – неспецифические изменения печени и селезенки у большинства пациентов и желчный пузырь с характерными особенностями строения (деформация формы и утолщение стенок) или малых размеров (гипоплазия).

2. Определены характерные ультразвуковые признаки изменений почек у детей с синдромом Алажилля в первые три месяца жизни: повышение эхогенности коркового слоя паренхимы, нарушение кортикомедуллярной дифференцировки за счет деформации пирамид в виде

вытянутой формы с уменьшением их количества в срезе и наличия мелких кист в корково-мозговом слое паренхимы. Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости ультразвуковых признаков на протяжении 12 месяцев жизни.

3. Установлена корреляционная связь между частотой выявления ультразвукового признака – повышение эхогенности почечной паренхимы и высоким уровнем общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследований используются в работе отделения ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, центре ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова» ДЗ г. Москвы, а также внедрены в педагогический процесс кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные положения работы обсуждены и доложены на VIII Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Красноярск, 19-21 апреля 2018 г.), XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018» (Москва, 22-24 мая 2018 г.), 51st Annual Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (Geneva Switzerland Palexpo, 9-12 May 2018).

Апробация работы состоялась 22 мая 2018 года на совместной конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ГБУЗ ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 работ, и них четыре научные статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 144 источников (40 отечественных и 104 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 32 рисунками и 20 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленных задач проведен проспективный анализ результатов обследования 26 детей с синдромом холестаза и подозрением на синдром Алажилля, ретроспективный анализ 24 детей с диагностированным синдромом Алажилля и 80 пациентов с билиарной атрезией. Все дети находились на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в педиатрических и хирургических отделениях с 2000 по 2017 гг. Ультразвуковые исследования органов брюшной полости проводились в 1, 2, 3 месяца жизни, УЗИ почек в 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев, эхокардиография проводились в 1-3 месяца жизни. Всего проведено 846 ультразвуковых исследований.

Возраст всех детей при поступлении был 1 месяц жизни. 11 детям с СА были ошибочно прооперированы (операция портоэнтеростомия по Касаи) в возрасте 2-2,5 месяца жизни. 69 детям с БА была проведена операция портоэнтеростомия по Касаи, из которых 13 детей прооперированы в 1,5 месяца жизни, 22 ребенка – в 2-2,5 месяца и 45 детей – в 3-3,5 месяца.

Всем детям проводились исследования: сбор анамнеза, осмотр, биохимический анализ крови (фракции билирубина, ферментов – ЩФ и ГГТ, холестерина, В-ЛПД, желчных кислот), исследование липидного спектра сыворотки крови и кала, копрограмма, коагулограмма, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы, селезенки и почек с применением доплерометрии сосудов, рентгенологическое исследование позвоночника, эхокардиография, консультации кардиолога, окулиста, невролога, генетика. С целью дифференциальной диагностики выполнялось обследование на TORCH-инфекции (а также Hbs-Ag, анти-HCV, RW, ВИЧ), определение уровня  $\alpha$ -1-антитрипсина, галактозы в сыворотке крови, аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи.

Эхографическая оценка органов гепатобилиарной системы и селезенки, почек и сердца проводились по общепринятым методикам на сканерах Voluson E8 (GE Healthcare, США) (конвексный датчик 2,0-5,5 МГц, линейный датчик 5-12 МГц, секторный датчик 1,5-3,5 МГц), Aplio XG (Toshiba, Япония) (конвексный датчик 3,5-5,0 МГц, линейный датчик 7-9 МГц, секторный датчик 1,50-3,75 МГц), Vivid 7 (GE Healthcare, США) (конвексный датчик 2,4-5,0 МГц, линейный датчик 5-13 МГц, секторный датчик 2,2-5,0 МГц).

Для оценки сывороточного уровня общего холестерина и триглицеридов при СА проведен анализ 250 исследований уровня общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у 50 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев. Данные показатели сыворотки крови сопоставлялись с полученными результатами ультразвукового исследования почек (учитывались изменения, выявленные в течение 12 месяцев жизни).

Эластография печени методом 2D-SWE на ультразвуковом аппарате системы Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) проведена 8 детям с СА и БА. У детей 2 месяцев жизни с СА и БА на момент исследования были высокие показатели биохимических маркеров холестаза (билирубина за счет прямой фракции, холестерина, ГГТ, ЩФ) и ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), желчных кислот, показателей липидного спектра сыворотки крови и кала; показатели, отражающие синтетическую функцию печени оставались в пределах нормы, при физикальном осмотре кожные покровы сохраняли желтушную окраску, печень при пальпации была увеличена на 1-2 см, стул имел ахоличный характер. У детей с БА и СА старше 1 года на момент

исследования биохимические показатели функции печени были в пределах нормы на фоне поддерживающей симптоматической терапии.

Эластография печени проведена 110 соматически здоровым детям (51 мальчик и 59 девочек) в возрасте от 0 до 12 месяцев. У всех 110 детей на момент исследования была исключена патология печени, клинико-лабораторные показатели функции печени были в пределах возрастной нормы. Ростовые и весовые показатели каждого ребенка находились в интервале от 5-го до 95-го перцентиля возрастной нормы. Дети разделены на 2 подгруппы в зависимости от использовавшегося ультразвукового аппарата 60 детям эластография 2D–SWE проведена на ультразвуковом аппарате системы Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция). ARFI эластография на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 (Siemens, Германия) проведена 50 здоровым детям.

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10, IBM SPSS Statistics 22. 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),  $\sigma$  (стандартное отклонение), медианы (50–й перцентиль), 25 и 75–го перцентилей и минимального и максимального значений. Достоверность различий между сопоставляемыми группами оценивалась с использованием критерия Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи использовался расчет критерия  $\chi^2$ -квадрат Пирсона, для выявления корреляционной связи коэффициент корреляции Пирсона. Проведен ROC-анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

### **Результаты собственных исследований**

В результате проведенной работы выявлены характерные изменения исследованных органов у детей с СА и БА в первые три месяца жизни.

При синдроме Алажилля увеличение размеров печени происходило преимущественно за счет увеличения левой доли печени и 1 сегмента более 30%. В первый месяц жизни гепатомегалия определялась всего у 3 (6%) детей. В 2 месяца увеличение размеров печени отмечалось у 11 (22%) детей,

при этом правая доля в среднем составляла  $75\pm 9$  мм, левая доля в среднем до  $56\pm 4$  мм. К концу 3 месяца данный признак выявлялся у 17 (34%) детей, при этом правая доля определялась в среднем  $76\pm 10$  мм, левая доля в среднем до  $58\pm 5$  мм, первый сегмент в среднем до  $41,5\pm 6,5$  мм. При билиарной атрезии в первый месяц жизни отмечалось увеличение размеров печени за счет правой доли у 65 (81%) детей в среднем до  $73\pm 9$  мм, во 2-м и 3-м месяцах у всех 80 обследованных детей (100%), в среднем до  $80,5\pm 9,5$  мм и  $85,5\pm 7,5$  мм, соответственно ( $p < 0,000001$ ).

При синдроме Алажилля отсутствовало повышение эхогенности печени у детей в первые два месяца жизни, появляясь в возрасте 3 месяца лишь у 6 (12%) детей. При билиарной атрезии эхогенность паренхимы печени повышалась в возрасте 1 месяца у 10 (12,5%) детей ( $P=0,006971$ ), в 2 месяца жизни у 29 (36%) детей ( $P=0,000001$ ), и в 3 месяца отмечалось у 62 (78%) обследованных ( $P=0,000001$ ). Было отмечено одновременное нарастание данного признака и увеличения размеров.

Неоднородность паренхимы в виде участков повышенной эхогенности и гиперэхогенных включений в первый месяц не встречалась ни у одного пациента, и только к началу третьего месяца жизни определялась у 11 (14%) детей с билиарной атрезией и 4 (8%) обследованных с СА.

У пациентов с синдромом Алажилля перипортальный фиброз в виде диффузного повышения эхогенности по ходу ствола и ветвей воротной вены определялся лишь к 3 месяцу жизни у 6 (12%) обследованных. При билиарной атрезии данный признак в 1 месяц жизни отмечался у 6 (7%) детей, в 2 месяца у 36 (45%), а в 3 месяца жизни достоверно выявлялся у всех 80 (100%) обследованных ( $P=0,000001$ ).

Симптом треугольного рубца («фиброзная площадка», треугольная или тубулярная структура повышенной эхогенности, расположенная в области передней поверхности бифуркации воротной вены, толщиной 4мм и более) при билиарной атрезии впервые определялся к концу 1 месяца у 10 (12,5%) детей ( $P=0,006971$ ). К 3 месяцу жизни «фиброзная площадка» достоверно выявлялась у 40 (50%) детей ( $P=0,000001$ ). При СА данный признак определялся в единичных случаях 2 (4%).

Допплерографические показатели внутриворотной гемодинамики у всех детей были в пределах возрастной нормы. Гемодинамических признаков портальной гипертензии (снижение скорости кровотока в воротной вене меньше 14 см/сек, инверсия потока крови в воротной вене, реканализация

пупочной вены и расширенные вены пищевода) у детей первых 3 месяцев жизни замечено не было. Единственным интересным, но редко встречающимся и увеличивающимся с возрастом симптомом оказался повышенный индекс резистентности (ИР) до 0,80 в ветвях печеночных артерий. Он встречался у 14 (17,5%) детей с билиарной атрезией и лишь у 1 (2%) ребенка с СА.

Венозный отток у всех детей был псевдопортальный, но до 4 месяцев жизни у таких детей в этом возрасте данный признак можно считать нормальным [Е.А. Титова, 2009].

При синдроме Алажилля у 13 (26%) детей при первичном исследовании натошак в 1 месяц жизни желчный пузырь не определялся или был в форме тяжа, с последующей визуализацией уменьшенных размеров, неравномерным утолщением стенок и экзогенной желчью в просвете. Признаки гипоплазии отмечались у 16 (32%) обследованных (желчный пузырь, максимальная длина которого не превышала 19 мм) ( $P=0,005494$ ). У 20 (40%) детей желчный пузырь выявлялся нормальных размеров, неправильной формы с признаками деформации за счет перегибов и перетяжек ( $P<0,000001$ ).

Желчный пузырь в первый месяц при первичном исследовании у детей с билиарной атрезией натошак достоверно не определялся в типичном месте у 25 (31%) детей ( $P=0,000022$ ), и определялся в виде фиброзного тяжа у 45 (56%) обследованных ( $P=0,001019$ ). У 9 (11,25%) детей визуализирован изменённый желчный пузырь минимальных размеров (длиной до 15мм) с утолщенными стенками и минимальным просветом. На протяжении 3-х месяцев размеры и структура желчного пузыря у детей с билиарной атрезией не менялись.

При ультразвуковом исследовании селезенки в 1 месяц жизни у детей с СА спленомегалия наблюдалась только у 5 (10%) обследованных, тогда как при БА определялось умеренное увеличение размеров (на 2-3см больше возрастной нормы, и составляло приблизительно  $70\pm 5$ мм) у 40 обследованных (50%) ( $P=0,000002$ ). При УЗИ в 2 месяца жизни при СА увеличение размеров селезенки отмечалось у 7 (14%), и к 3 месяцам у 12 (24%) детей, при этом увеличение размеров было незначительным, превышающим возрастную норму на 1-1,5 см и составляло приблизительно  $55\pm 5$ мм. При БА спленомегалия определялась у 63 (78,75%) детей и

прогрессировала к 3-х месячному возрасту у всех обследованных ( $P=0,000001$ ).

Таким образом, при ультразвуковой оценке органов гепатобилиарной системы и селезенки у детей с СА и БА отмечались следующие патологические изменения. Со стороны печени с различной степенью выраженности определялись: гепатомегалия (при СА увеличение размеров преимущественно за счет левой доли и 1-го сегмента); повышение эхогенности паренхимы печени; симптом «перипортального фиброза» (в виде диффузного повышения эхогенности по ходу ствола и ветвей воротной вены); симптом «треугольного рубца» («фиброзной площадки») (треугольная или тубулярная структура повышенной эхогенности, расположенная в области передней поверхности бифуркации воротной вены, толщиной 4 мм и более). Со стороны желчного пузыря обнаружены: желчный пузырь нормальных размеров, неправильной формы, с признаками деформации за счет множественных перегибов и перетяжек; желчный пузырь в форме фиброзного тяжа; гипоплазия желчного пузыря (при СА длина до 19 мм, при БА – до 15 мм); отсутствие желчного пузыря. При оценке селезенки регистрировалась спленомегалия.

При проведении ROC-анализа (учитывались ультразвуковые изменения, выявленные в течение 3 месяца жизни) информативность изолированных ультразвуковых изменений гепатобилиарной системы в диагностике СА оказалась невысока. Однако в дифференциальной диагностике холестаза у детей первых 3 месяца жизни чувствительность ультразвукового симптома «треугольного рубца» в диагностике БА составила 50%, специфичность – 100%, площадь под кривой (AUC) – 0,750. Чувствительность изменений желчного пузыря в виде его отсутствия и формы фиброзного тяжа составила 88%, специфичность – 72%, AUC – 0,797. Чувствительность симптома «перипортального фиброза» составила 100%, специфичность – 88%, AUC – 0,940. Необходимо отметить, что указанные выше признаки визуализировались на фоне клиники холестаза, гепатомегалии и спленомегалии (у 100% обследованных с БА в возрасте 3 месяца жизни).

Ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы проводилась детям в возрасте 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев жизни. При ультразвуковой оценке почек у детей с СА выявлены следующие патологические изменения, расцениваемые как признаки почечной

дисплазии: повышение эхогенности коркового слоя паренхимы (ПЭПП), нарушение кортико-медуллярной дифференцировки (КМД) за счет деформации пирамид в виде вытянутой форма и уменьшения их количества в срезе (от 4 до полного отсутствия визуализации), появление мелких одиночных кист в проекции коркового и мозгового слоев паренхимы, размеры которых варьировали от 1,5 до 3,0 мм, и повышение индекса резистентности (на уровне сегментарных артерий)  $>0,80$ . Более агрессивный рост количества и размеров имели кисты, локализующиеся в пирамидках почек.

Частота ультразвуковых изменений органов мочевыделительной системы представлена в таблице 1. Отмечалось достоверное увеличение частоты указанных признаков на протяжении 3 месяцев жизни. При БА подобные изменения со стороны почек у обследованных детей отсутствовали.

Таблица 1. Частота ультразвуковых изменений почек у детей с СА (n = 50) в первые 3 месяца жизни

Ультразвуковые признаки	1 мес	2 мес	3 мес	P
Повышение эхогенности коркового слоя паренхимы	2 (4%)	5 (10%)	16 (32%)	<b>0,0002</b>
Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки	2 (4%)	5 (10%)	12 (24%)	<b>0,0086</b>
Кистозные изменения	–	–	6 (12%)	<b>0,0019</b>
Индекс резистентности $>0,80$	–	–	1 (2%)	0,3654

Также была проанализирована частота ультразвуковых изменений органов мочевыделительной системы на протяжении 12 месяцев жизни (табл. 2). Отмечена та же тенденция достоверного увеличения частоты ультразвуковых признаков на протяжении наблюдаемого периода.

Таблица 2. Частота ультразвуковых изменений почек у детей с СА (n = 50) в течение первого года жизни

Ультразвуковые признаки	3 мес.	6 мес.	12 мес.	P
Повышение эхогенности коркового слоя паренхимы	16 (32%)	25 (50%)	35 (70%)	<b>0,0007</b>

Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки	12 (24%)	26 (52%)	32 (64%)	<b>0,0002</b>
Кистозные изменения	6 (12%)	16 (32%)	16 (32%)	<b>0,0295</b>
Индекс резистентности >0,80	1 (2%)	14 (28%)	19 (38%)	<b>0,0001</b>

Отсутствие ультразвуковых изменений со стороны почек у обследованных детей с БА при наличии ряда неспецифических ультразвуковых симптомов у ряда пациентов с СА на фоне клиники холестаза выглядит обнадеживающим в плане оценки информативности почечных критериев. Результаты ROC-анализа почечных ультразвуковых признаков (учитывались ультразвуковые изменения, выявленные в течение 12 месяцев жизни) приведены в таблице 3.

Таблица 3. Информативность ультразвуковых изменений почек

Показатели информативности	ПЭПП	Нарушение КМД	Кистозные изменения	Индекс резистентности ИР>0,80
Чувствительность, %	70	64	32	38
Специфичность, %	100	100	100	100
<i>AUC</i>	0,850	0,820	0,660	0,690

С целью детального исследования почечной паренхимы в зависимости от использования датчиков сканирования были проанализированы результаты ультразвуковых изменений почек в двух группах. Первой группе (26 детей) ультразвуковая оценка почек проведена по общепринятой методике конвексным датчиком и дополнительно линейным датчиком с частотой 5-12 МГц. Второй группе (24 ребенка) УЗИ почек проводилась по стандартной методике без детального изучения паренхимы почек.

В 1 месяц жизни у 3 (11,5%) детей первой группы выявлено нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет уменьшения количества пирамидок в срезе до 4-х и менее, из них особенность строения пирамидок в виде вытянутой формы выявлялась у 2 (7,7%) детей и у 1 (3,8%) ребенка определялись единичные мелкие кисты в пирамидках и корковом

веществе размерами до 1,5-2 мм. Во второй группе нарушение КМД в виде снижения количества пирамидок определялись лишь у 1 (4,1%) ребенка.

Во втором месяце жизни у 4 (15,4%) детей первой группы выявлялось нарушение КМД за счет деформации пирамидок в виде вытянутой формы и уменьшения количества в срезе до 4-х и менее, при этом единичные мелкие кисты в пирамидках и корковом веществе размерами до 1,5-2 мм определялись у 2 (7,6%) детей. Во второй группе характерное нарушение КМД выявлялось у 2 (8,3%) детей.

В 3 месяца жизни нарушение КМД с кистозными изменениями выявлено у 9 (34,6%) обследованных первой группы и у 3 (12,5%) детей второй группы.

В возрасте 6 месяцев аналогичные изменения КМД отмечались у 18 (69,2%) детей первой группы, из них единичные мелкие кисты размерами до 1,5-2 мм и мелкие точечные гиперэхогенные включения в пирамидках и корковом веществе паренхимы определялись у 13 (50%) обследованных ( $P < 0,05$ ). У 1 (5%) ребенка выявлены множественные мелкие кисты в корковом веществе размерами до 3 мм. У детей второй группы характерные изменения КМД отмечены у 8 (33,3%) детей, при этом кистозные включения в паренхиме размерами 3 мм выявлены у 3 (12,5%) обследованных.

К 12-ти месяцам жизни в первой группе характерные признаки почечной дисплазии выявлены у 21 (80,8%) ребенка ( $P < 0,05$ ). Кистозные изменения в пирамидках и корковом веществе в виде мелких анэхогенных и гиперэхогенных включений размерами до 1,5-3 мм уже определялись у 16 (61,5%) детей ( $P < 0,05$ ). Стоит отметить, что более агрессивный рост количества и размеров имели кисты, локализующиеся в пирамидках почек (87%), тогда как в паренхиме они определялись лишь в 13% случаях. Во второй группе аналогичные изменения КМД определялись значительно реже – у 11 (45,8%) детей, мелкие кисты в корковом веществе размерами до 2-4 мм выявлялись у 3 (12,5%) обследованных.

Дополнительно, у всех 50 детей с СА были проанализированы показатели общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, которые оказались высокоспецифичными у 88% (44/50) и у 86% (43/50) обследованных (табл. 4). Нормальный интервал общего холестерина в сыворотке крови был принят согласно возрастной норме от 1,8 до 4,5 ммоль/л, триглицеридов от 0,34 до 1,24 ммоль/л. Гиперхолестеринемия была

зафиксирована при значениях от 4,9 до 12,3 ммоль/л, гипертриглицеридемия от 1,74 до 3,2 ммоль/л.

Таблица 4. Информативность отдельных биохимических показателей сыворотки крови

<b>Показатели информативности</b>	<b>Холестерин</b>	<b>Триглицериды</b>
Чувствительность, %	88%	86%
Специфичность, %	99%	99%
<i>AUC</i>	0,944	0,935

Также отмечена высокая диагностическая значимость выявленных высоких показателей холестерина и триглицеридов в сыворотке крови  $P=0,00001$ .

Учитывая полученные данные, отмечено, что наиболее часто наблюдаемый ультразвуковой признак – повышение эхогенности почечной паренхимы (ПЭПП) имеет значимую статистическую взаимосвязь с высокими показателями общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. На основании расчета критерия  $\chi^2$ -квадрат Пирсона было выявлено достоверное изменение ультразвукового признака на фоне гиперхолестеринемии, уровень значимости данной взаимосвязи составил 0,037.

Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $r$ -Пирсона) составило 0,516, что соответствует умеренной тесноте связи между высоким уровнем общего холестерина в сыворотке крови и ультразвуковым признаком – повышением эхогенности почечной паренхимы. Данная корреляционная связь является статистически значимой ( $p<0,01$ ).

При анализе результатов эхокардиографии практически у всех обследованных с СА в возрасте от 1 до 3 месяцев жизни выявлен характерный фенотипический признак – гемодинамически незначимый периферический стеноз и/или гипоплазия ветвей легочной артерии у 47 (94%) детей ( $P<0,05$ ). У 9 (18%) детей был также диагностирован ДМЖП, у 5 – ДМПП, у 15 – ОАП. Тетрада Фалло, коарктация аорты, атрезия легочной артерии 2 типа с гипоплазией системы легочной артерии были зарегистрированы по 1 разу.

Эластография печени методом 2D–SWE на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц проведена 4 детям с БА в возрасте 5, 6, 7 и 9 лет после операции по Касаи и 1 пациенту в возрасте 2 месяца жизни (до операции по Касаи), 1 ребенку 12 лет после трансплантации печени; и двум пациентам с СА в возрасте 2 месяца и 11 лет (оперативные вмешательства не проводились). Средние значения варьировали от 7,72 до 14,16 кПа в зависимости от возраста. Обращает на себя внимание значительное различие показателя жесткости печени у детей в 2 месяца жизни, при БА он составил 37,1 кПа до операции по Касаи, у ребенка с СА 10,8 кПа. У детей старшего возраста модуль упругости печени соответствовал основному диагнозу и клиническому состоянию на момент исследования.

Недостаточное количество пациентов в выборке с синдромом Алажилля и билиарной атрезией не позволили нам найти достоверные количественные показатели эластической жесткости печени для дифференцирования данных групп пациентов. В связи с чем на первое место выходит характерная для фиброза печени клиническая и морфологическая картины у пациентов на момент исследования, которые могут подтверждаться другими методами (клинико-лабораторными, инструментальными, морфологическими). Выявленные показатели эластографии печени у пациентов с СА и БА могут служить основой для дальнейшего исследования на большой когорте больных с целью улучшения неинвазивной диагностики тяжелых форм синдрома холестаза у детей в различных возрастных группах.

В результате проведенной эластографии у здоровых детей первого года жизни средний показатель эластической жесткости печени по данным 2D–SWE эластографии на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция), в возрасте от 0 до 12 месяцев (n=60) конвексным датчиком С6-1 частотой 1-6 МГц составил  $4,42 \pm 0,91$  кПа, линейным датчиком L10-2 частотой 8-10 МГц  $4,94 \pm 0,78$  кПа.

Средний показатель эластической жесткости печени по данным ARFI эластографии на ультразвуковом аппарате Acuson S 2000 (Siemens, Германия) в правой доле у детей первых трех месяцев жизни (n=50) линейным датчиком 9L4 частотой 8 МГц составил  $1,22 \pm 0,10$  м/с (4,46 кПа). В левой доле среднее значение скорости сдвиговой волны составил  $1,31 \pm 0,14$  м/с (5,14 кПа).

Статистически достоверной разницы в распределении показателей в пределах групп (между правой и левой долей, между возрастными группами) на момент исследования не выявлено ( $P < 0,05$ ).

## Выводы

1. Характерной ультразвуковой особенностью у детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни является изменение желчного пузыря (72%) в виде деформации его формы (40%), утолщения стенок (40%) и гипоплазии (32%) при неспецифических изменениях печени (гепатомегалия у 6% детей в возрасте 1 месяца и у 34% - в 3 месяца, соответственно) и селезенки (спленомегалия у 10% детей в 1-й месяц и у 24% - в 3 месяца). У 28% детей с синдромом Алажилля выявлялись характерные для билиарной атрезии изменения желчного пузыря в виде фиброзного тяжа, у 4% симптом «треугольного рубца» и у 12% симптом «перипортального фиброза».

2. У детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни статистически значимо реже отмечались патологические изменения печени (34%) и селезенки (24%) по сравнению с детьми с билиарной атрезией (100%). Характерные для билиарной атрезии изменения желчного пузыря в виде фиброзного тяжа (87%) достоверно реже выявлялись при синдроме Алажилля (26%). Другие изменения желчного пузыря (деформации формы, утолщения стенок и гипоплазия) выявлялись у большинства детей с синдромом Алажилля (72%) и были в небольшом проценте случаев 12% у детей с билиарной атрезией (11% гипоплазия и 1% измененный желчный пузырь с деформацией формы и утолщенными стенками).

3. Определены характерные ультразвуковые изменения почек у детей с синдромом Алажилля в первые три месяца жизни (суммарная частота встречаемости – 66,6%): повышение эхогенности коркового слоя паренхимы (32%), нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации пирамид в виде вытянутой формы с уменьшением их количества в срезе и наличия мелких кист в корково-мозговом слое паренхимы (34,6%).

4. При высокочастотном сканировании УЗ изменения почек у детей с синдромом Алажилля к 12 месяцам статистически значимо чаще выявлялись нарушение кортико-медуллярной дифференцировки за счет деформации пирамид в виде вытянутой формы с уменьшением их количества в срезе (80,8%) и кисты, локализующиеся в пирамидках почек (87%), чем при

ультразвуковом исследовании по общепринятой методике конвексным датчиком (нарушение кортико-медуллярной дифференцировки - 45,8%, кистозные изменения - 12,5%).

5. Установлена линейная корреляционная связь между частотой выявления ультразвукового признака – повышение эхогенности почечной паренхимы и сывороточным уровнем общего холестерина и триглицеридов.

6. У детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни установлена диагностическая значимость сочетанной стандартной УЗ оценки гепатобилиарной системы и высокочастотного сканирования почек.

### **Практические рекомендации**

1. У детей с синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни необходимо учитывать высокую вероятность характерных изменений желчного пузыря в виде деформации формы с утолщением стенок или гипоплазии при нормальных эхографических характеристиках печени и селезенки.

2. При УЗ исследовании детей с синдромом Алажилля в возрасте 2-3 месяцев жизни могут выявляться характерные для билиарной атрезии изменения, включающие: повышение эхогенности печени и симптом перипортального фиброза (12%), желчный пузырь в форме фиброзного тяжа (26%).

3. Для диагностики синдрома Алажилля наряду с УЗ исследованием гепатобилиарной системы необходимо проводить высокочастотное сканирование паренхимы почек с целью выявления ультразвуковых признаков нарушения кортико-медуллярной дифференцировки и кист в корково-мозговом слое паренхимы.

4. В процессе динамического наблюдения детей с синдромом Алажилля наряду с оценкой функционального состояния печени показано высокочастотное сканирование почек для оценки степени выраженности диспластических изменений.

5. У детей с синдромом Алажилля установлена высокая вероятность нарастания сывороточного уровня общего холестерина и триглицеридов, что определяет необходимость динамического контроля данных показателей.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ультразвуковая оценка печени у детей после операции Касаи. / Пыков М.И., Филиппова Е.А., Рычкова В.Э. // II съезд детских хирургов России. Научно-практический журнал Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии. Приложение. М. – 2016. – С. 13
2. Возможности ультразвуковой диагностики атрезии желчевыводящих путей у плода и новорожденных детей. / Рычкова В.Э., Филиппова Е.А. // III Общероссийская конференция с международным участием Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству. Тезисы. СПб. – 2017. – С. 16.
3. Ультразвуковая диагностика изменений почек у детей с синдромом Алажилля/ Пыков М.И., Филиппова Е.А., Рычкова В.Э., Дегтярева Е.А., Пучкова А.А. // Медицинский совет. М. – 2017. – №9. – С. 148 – 153.
4. Ультразвуковые изменения почек у детей с синдромом Алажилля. / Филиппова Е.А., Рычкова В.Э., Дегтярева А.В., Пыков М.И. // X Всероссийский образовательный конгресс. Материалы конгресса Анестезиология и реанимация в акушерстве и неонатологии. Тезисы докладов под редакцией: д.м.н. Зубкова В.В., д.м.н. Пырегова А.В., Бурова А.А., Калачина К.А. М., «МЕДИ Экспо». – 2017. – С. 61 – 62.
5. Эхографические изменения органов брюшной полости у детей с билиарной атрезией и синдромом Алажилля в течение первых 3 месяцев жизни. / Филиппова Е.А., Пыков М.И., Рычкова В.Э., Дегтярева Е.А., Пучкова А.А. // Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum). – 2017. – №4. – С. 92 – 96.
6. Ультразвуковое исследование в диагностике синдрома Алажилля. / Филиппова Е.А., Пыков М.И., Рычкова В.Э., Дегтярева А.В., Пучкова А.А. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 5. – С. 40 – 53.
7. Эластография сдвиговой волны в оценке жесткости печени у детей до года. / Пыков М.И., Филиппова Е.А., Рычкова В.Э., Гуревич А.И., Титова Е.А., Кузьмина Н.Е., Дегтярева А.В., Зыкин Б.И. // Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum). – 2018. – №1. – С. 72 – 77.

## Список сокращений

АЛТ	– аланин-аминотрансфераза
АСТ	– аспартат-аминотрансфераза
анти-НСV	– антитела к антигенам вируса гепатита С
БА	– билиарная атрезия
В-ЛПД	– бета-липопротеиды
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВВ	– воротная вена
ГГТ	– гамма-глутаминтрансфераза

Дефицит α-1-АТ	– дефицит альфа-1-антитрипсина
ДГКБ	– детская городская клиническая больница
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки
ИР	– индекс резистентности артериального кровотока
КМД	– кортико-медуллярная дифференцировка
ЛА	– легочная артерия
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАП	– открытый артериальный проток
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПЭПП	– повышение эхогенности почечной паренхимы
СА	– синдром Алажилля
СВ	– селезеночная вена
ТГ	– триглицериды
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ХС	– холестерин
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭХОКГ	– эхокардиография
Hbs-Ag	– белковые антигены вируса-возбудителя гепатита В
ARFI	– acoustic radiation force impulse
JAG1	– мутация гена JAGGED1
METAVIR	– специальная шкала, определяющая степень фиброза печени
NOTCH 2	– Notch signaling pathway (NSP), сохраняющийся межклеточный сигнальный механизм, где JAG1 служит в качестве лиганда для рецепторов Notch
RW	– реакция Вассермана
SWE	– эластография сдвиговой волной (shear wave elastography)
TORCH	– комплекс инфекций: Т - токсоплазма ( <i>Toxoplasma gondii</i> ), О (группа инфекций, включающих возбудителей сифилиса, гонореи, ВИЧ и т.д.), R – Rubella (краснуха), С – CMV (Цитомегаловирусная инфекция), Н – HSV (Herpes simplex virus) – вирус простого герпеса двух типов
TE	– транзистентная эластография (transient elastography)
VATER	– VACTERL/VATER ассоциация аномалий развития: позвонков (Vertebral defects), ануса (Anal atresia), сердца (Cardiac defects), трахео-пищеводный свищ (Tracheo-esophageal fistula), почек (Renal anomalies), и глаз (Limb abnormalities)
VTQ	– Virtual Touch Quantification