

УДК 616.36-053.1-079-073.7-053.2
№ держреєстрації 0118U003100
Інв.№

Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики
НАМН України»
(ДУ «ІЯМПД НАМН»)

04050 Київ, вул. Майбороди, 32
тел. (044) 489-00-94, факс 490-23-06

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ДУ «ІЯМПД НАМН»

д-р мед.наук, чл.-кор.

НАМН України

_____ І.М. Дикан

2019 р. _____ «__»

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
«Розробити променево-діагностичні критерії диференціальної
діагностики вроджених та набутих захворювань печінки у дітей»

«УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ КОМПЛЕКСНОЇ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ
ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ»

(проміжний)

Керівник НДР:

Директор ДУ «ІЯМПД НАМНУ», д-р мед. наук
проф., член-кор.НАМН

І.М.Дикан

Нормоконтролер

І.Р. Федорова

Рукопис закінчено

грудня 2019

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник(и) проекту: директор, д. мед.н., професор, чл.-кор.НАМН України ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»	_____ »_____»	Дикан І.М. (Вступ)
відповідальний виконавець: заст. директора , д.мед.н. ДУ «ІЯМПД НАМН України»	_____ »_____»	Тарасюк Б.А. (Висновки)
вчений секретар, к. мед.н. ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»	_____ »_____»	Андрущенко І.В. (Матеріали та методи)
старший науковий співробітник, к.мед.н. ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»	_____ »_____»	Глазовська І.І. (Матеріали та методи)
старший науковий співробітник, к.мед.н. ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»	_____ »_____»	Мазур С.Г.. (Результати дослідження)
молодший науковий співробітник ДУ «ІЯМПД НАМН України»	_____ »_____»	Коробко В.Ф. (Результати дослідження)
старший науковий співробітник, к.мед.н. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім.акад.О.М.Лук'янової НАМН України»	_____ »_____»	Дибя М.Б. (Результати дослідження)
лікар УЗД ДУ «ІЯМПД НАМН України»	_____ »_____»	Солодущенко В.В.(Результати дослідження)
Інженер-програміст ДУ «ІЯМПД НАМН України»	_____ »_____»	Круглий В. (Результати дослідження)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 31 с., 8 рис., таб.8, 37 джерел.

Об'єкт дослідження – діти з дифузною патологією печінки

Мета роботи: Удосконалення методів комплексної ультразвукової діагностики захворювань печінки у дітей.

Методи дослідження – ультразвукові у сірій шкалі на приладі «Aplio-500» (Toshiba) з залученням програм ASQ, еластографія зсувної хвилі на приладі «Радмир ULTIMA» (Україна), математична обробка зображень у В-режимі.

Об'єктом дослідження є діти із автоімунним гепатитом (20 пацієнтів), хворобою Вільсона (22) та хронічними гепатитами В (15) і С(13). Контрольна група склала 59 дітей. Для верифікації діагнозу у 11 випадках була проведена пункційна біопсія печінки. Оцінювалася однорідність будови паренхіми печінки у математичних програмах . Встановлена ехографічна структура печінки у дітей з ХВ, яка характеризується різноманітністю ехографічних проявів (гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми, наявністю дрібних вогнищевих утворень, ущільненням та потовщенням капсули печінки та наявністю асцита (при загостренні хвороби)). Також типовим є помірне підвищення жорсткості печінки при еластографії зсувної хвилі (7.5 – 8.9 кПа, що відповідає ступеню фіброза F1-F2). Застосування програми ASQ показує при ХВ однорідне забарвлення паренхіми печінки у більшості випадків. У 50,0% дітей з АІГ стадія фіброзу отримана при гістологічному дослідженні співпадала з даними еластографії печінки.

Показано, що активність запального процесу в печінці при АІГ впливала на зростання показників жорсткості паренхіми.

ЕХОГРАФІЯ, ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ, ЗСУВНА ХВИЛЯ

Зміст

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів -5

Вступ - 6 с.

Матеріали та методи – 9 с.

Результати дослідження -12 с.

Висновки – 26 с.

Перелік посилань - 28 с.

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів

ГБС - гепатобіліарна система.

ДЗП - дифузні захворювання печінки

УЗД – ультразвукове дослідження

КТ – комп'ютерна томографія

ІХД - імпульсно-хвильовий доплер

КДК - кольорове доплерівське картирування

ЕД - енергетичний доплер

ІГА - гістологічного індексу активності

АІГ – автоімунний гепатит

ХВ – хвороба Вільсона

ХГС – хронічний вірусний гепатит С

ХГВ – хронічний вірусний гепатит В

ЕГ - еластографія

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ - аспартатамінотрансфераза

1 ВСТУП

В останні роки у багатьох країнах світу відмічається зростання числа захворювань гепатобіліарної системи (ГБС) у дітей. Це стосується в першу чергу хронічних та вроджених захворювань печінки, а також вродженої патології жовчовивідної системи.

Дифузні захворювання печінки (ДЗП) характеризуються структурною перебудовою паренхіми в результаті ушкодження гепатоцитів та наступним розвитком фібротичних змін в тканині органа. Фінальною стадією цього патологічного процесу є цироз з вузловою трансформацією печінки та розвиток внутрішньо печінкових судинних анастомозів. Серед причин ДЗП у дитячому віці на першому місці знаходяться хронічні інфекційні захворювання (вірусні гепатити В та С), метаболічні хвороби (хвороба Вільсона, муковісцидоз, альфа-1-трипсинова недостатність) та автоімунні ушкодження. Слід зазначити, що у дітей молодшого віку часто спостерігаються вроджені захворювання печінки, пов'язані із TORCH інфекціями, які передаються від матері. Проте у 20-30% випадках, коли етіологічний чинник залишається нез'ясованим, констатують так званий «криптогенний гепатит». Фіброз є динамічним процесом, і багато наукових досліджень показали, що фіброз печінки є зворотнім процесом, особливо на ранніх стадіях розвитку. Тому рання діагностика та профілактика фіброзу печінки має велике значення в клінічній практиці.

Сьогодні в світі "золотим стандартом" діагностики ДЗП вважається гістологічне дослідження біоптату. Проте, його клінічне застосування значно обмежено внаслідок інвазивності та складності проведення маніпуляції у дитини, і головне – можливістю виникнення ятрогенних ускладнень [10,13]. Через це метод морфологічної діагностики захворювань печінки не набув широкого застосування в педіатричній клініці.

На сучасному етапі розвитку медицини проводиться велика кількість досліджень у дітей та дорослих з хронічними гепатитами для розробки неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки [1,2,12,16,22,25].

Неінвазивні методи ґрунтуються на двох різних підходах: "біологічному" – кількісне визначення біомаркерів фіброзу в сироватці крові, та "фізичному" – застосування методів променевої діагностики..

Варто зазначити, що лабораторна та імунологічна діагностика ("біологічний" підхід) сприяє визначенню факторів пошкодження, в тому числі фіброзу, стану біохімічних показників та їх змінам в процесі лікування патологічного процесу [10], але не може конкретизувати його локалізацію, об'єм та розповсюдженість [13].

Серед "фізичних" підходів застосовуються методи променевої діагностики – КТ і МРТ в педіатричній практиці обмежені через особливості поведінки дітей, променеве навантаження на пацієнта та високу вартість обстеження [34,35].

Тому особлива увага на сьогоднішній час приділяється УЗД, яка перетворилася зі скринінгового методу дослідження на такий, що дозволяє вивчати тонкі структури паренхіматозних органів та здійснювати функціональні дослідження судинної системи [1]. Зазначені можливості значно розширюють застосування ехографії в педіатричній практиці, де взагалі без нагальної потреби інвазивні та потенційно шкідливі методики обстеження бажано не використовувати [1,2]. Напрямок ехографічної ангиографії об'єднує в собі широкий спектр методів ультразвукового дослідження судин, такі як імпульсно-хвильовий доплер (ІХД), кольорове доплерівське картирування (КДК), енергетичний доплер (ЕД) та тривимірну реконструкцію судин (3-D) [26,30]. Найбільш перспективним способом діагностики фіброзу печінки є транз'єнтна еластографія і еластографія магнітного резонансу, оскільки вони забезпечують надійні результати і у майбутньому ці методи обіцяють збільшити надійність і точність постановки діагнозу. В останні роки широко застосовується ультразвукова еластографія, в основі якої лежить вимірювання жорсткості печінки, що дозволяє визначати внутрішню фізичну активність паренхіми печінки. Переваги цього метода ґрунтуються на його неінвазивності, високій інформативності, загальній доступності, відтворюваності та

можливості застосування для динамічного спостереження за ефективністю лікування.

Відповідно до рекомендацій EFSUMB 2017[16] перед проведенням еластографії необхідно виключити основні потенційні фактори ризику (підвищення АСТ і/або АЛТ в 5 раз вище норми, обструктивний холестаз, печінкову недостатність, гострий гепатит і інфільтративні захворювання печінки), для того, щоб уникнути переоцінки фіброзу печінки і/або враховувати їх при інтерпретації результатів [23,24,25,26,27]. У зв'язку з чим використання даної методики для оцінки фіброзу печінки у хворих з ДЗП, які часто супроводжуються високоактивним запальним процесом в печінці, не набуло широкого використання у педіатричній гематології.

Проте, існуюча оцінка фіброзних змін у печінці на основі вимірювання жорсткості паренхіми за допомогою еластографії не завжди надає характеристику загального морфологічного стану органа. Досить перспективним, на нашу думку, є залучення методів поглибленого вивчення структурних змін органа за допомогою високочастотних ультразвукових датчиків із більшою розподільною здатністю. Такий діагностичний підхід дозволяє чітко диференціювати дрібні вогнищеві утворення (вузли регенерації та гранульоми) у паренхімі.

Наступним етапом в даній роботі було залучення математичних методів до обробки ультразвукових зображень при дифузних захворюваннях печінки (кафедра біокібернетики НТУ «КПІ ім.Сікорського», д.біол.н.,к.тех.н. Е.А.Настенко, доцент,к.тех.н.В.А.Павлов, бакалавр В.В.Круглий. Відомо, що ультразвукове зображення у сірій шкалі несе багато інформації відносно структури органу, але об'єктивна оцінка «картинки» напряму залежить від оператора, який проводить дослідження.

Метою етапу дослідження 2019 року було «Розробка ехографічних та еластографічних критеріїв діагностики дифузних захворювань печінки у дітей».

2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріали та методи. Проведено обстеження 129 дітей. З них 70 пацієнтів (хлопців- 33 особа, дівчат- 37) з дифузною патологією печінки (з АІГ - 20 дітей, з ХВ –22, ХГВ -15, ХГС - 13), які знаходились у відділенні дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та 59 дітей контрольної групи. Середній вік пацієнтів був 10.6 роки, у контрольній групі – 11.2 роки.

В частині випадків (11 пацієнтів) проводилася пункційна біопсія печінки після отримання інформованої згоди батьків та пацієнта на оперативне втручання. Маніпуляція виконувалась під загальним знеболенням та ехографічним контролем. Застосовувалися голки гільйотинного типу (16-18 G напівавтомат) для м'яких тканин. Отриманий біопсійний матеріал обробляли за загально прийнятими методиками та наступним фарбуванням мікрорізів гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізон. Отримані гістологічні препарати досліджувалися на мікроскопі "OLYMPUS BX-51". Активність захворювання визначали за допомогою гістологічного індексу активності (ІГА) за Knodell, який враховує виразність запалення. ІГА від 1 до 3 балів характеризувала мінімальну гістологічну активність, від 4 до 8 балів – низьку, від 9 до 12 балів – помірну, від 13 до 18 балів – високу гістологічну активність. Стадію захворювання оцінювали по гістологічному індексу фіброзу (ГІС) за METAVIR напівкількісно: 1 стадія фіброзу (F1) характеризується розширенням та появою портальних трактів зірчастої форми, друга (F2) – утворення порто-портальних септ, третя (F3) – утворенням порто-центральных септ, четверта (F4) – псевдочасточок.

Визначення жорсткості печінки проводилось методом еластографії зсувної хвилі паренхіми печінки на сканері «Радмир ULTIMA» в ділянці правих міжреберних проміжків за допомогою транс абдомінального конвексного

(5мГц) та лінійного (10 мГц) датчиків для поверхневих структур. Медіанне значення отриманих вимірів характеризувало жорсткість паренхіми печінки, результат виражався у кілопаскалях (кПа). Для інтерпретації отриманих показників та визначення стадії фіброзу ми використали данні дослідження L.Castera та співавторів, відповідно до яких рівню виразності фіброзу F0 відповідали значення еластографії нижче 5,8 кПа, F1 $\geq 5,8 - \leq 7,2$ кПа (мінімальні зміни), F2 - $\geq 7,2 - \leq 9,5$ кПа (помірні), F3 - $\geq 9,5 - < 12,5$ кПа (виразні) та F4 – від 12,5 кПа (цироз печінки) [12]. Біохімічна активність оцінювалась за референтними значеннями локальної лабораторії. Підвищеними вважались рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) ≥ 40 ОД/л, аспартатамінотрансферази (АСТ) ≥ 41 ОД/л. Мінімальна активність характеризувалася підвищенням АЛТ до 3 норм, низька – до 5 норм, помірна – до 10 норм, висока – понад 10 норм.

Методика проведення ЕГ складалася із наступного алгоритму

1. Дослідження проводиться натщесерце, бажано не раніше 3-4 годин після прийому їжі.
2. Пацієнт знаходиться в положенні лежачи на спині або лівому боці з максимально відведеною за голову правою рукою.
3. Датчик встановлюється в проекції правої частки печінки по середній паховій лінії в 9-10-му міжреберних проміжках в проекції 6-7 сегментів печінки.
4. Пацієнта просять затримати дихання або дихати поверхово.
5. Показники жорсткості знімають на глибині 40-60 мм від гліссонової капсули в зоні вільної від великих жовчних проток і судинних структур.

Ехографічне дослідження печінки проводилося на ультразвукових діагностичних приладах Aplio-500 (Toshiba), із застосуванням мультичастотних датчиків. Ехогепатографія проводилася за загально прийнятими протоколами. Окрім реєстрації розмірів органів гепатобіліарної системи також вивчались особливості будови паренхіми печінки при застосуванні конвексних та лінійних датчиків. При дослідженні у сірій шкалі обирались найінформативніші зрізи для наступної обробки зображення у режимі ASQ та Microfigure.

Отримані дані опрацьовано статистично з використанням пакета програм Statistica 6.1 та SPSS 13.0.

Непряма еластографія – новий неінвазивний метод оцінки вираженості фіброза печінки, який деякими авторами розглядається як альтернатива пункційній біопсії. Соноеластографія з методикою оцінки структур (Acoustic Structure Quantification, ASQ) – іноваційна технологія. Яка оцінює ступінь фіброзу тканини печінки у хворих з ДЗП за допомогою кольорового кватиркування. Слід зазначити, що цей метод наглядно визначає функціонуючу паренхіму печінки за рівномірністю та однорідністю розподілу зелено-синього кольору, стінки судин зазвичай мають червоний колір, а тубулярні та крапчасті структури властиві фібротичним змінам зафарбовуються у жовтий та помаранчеві кольори [1,2].

Для створення системи підтримки прийняття медичних рішень при діагностиці дифузних захворювань печінки за даними УЗД (об'єктивні критерії оцінки фібротичних змін) було розроблено доброзичливий інтерфейс для лікаря.

Використані дані УЗД хворих на: гепатит В (9 зображень); гепатит С (11 зображень); хвороба Вільсона (18 зображень); автоімунний гепатит (8 зображень); контрольна група (50 зображень). Розроблений математичний діагностичний алгоритм, спроможний оцінювати імовірність існування ДЗП у порівнянні із даними здорових осіб.

Ефективність алгоритму оцінювалась за допомогою екзаменаційної вибірки спостережень, які не використовувались при навчанні класифікаційного алгоритму.

Зміни ехогенності (ехоконтрастності) зображень оцінювались методами побудови розподілу відтінків сірої шкали за допомогою побудови гістограми комбінації відтінків сірої шкали сусідніх пікселів зображення (GLCM - Gray-Level Co-Occurrence Matrix).

3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливою складовою діагностики патології органів черевної порожнини, і зокрема печінки, є оцінка регіонарного кровотоку. Результати дослідження цього процесу в контрольній групі представлено у таблиці 3.1.

Таб. 3.1

Показники діаметрів спільної печінкової артерії, ворітної та селезінкової вен, швидкості кровоплину та об'ємного кровоплину у дітей КГ (мл/с)

Показник		4-7 років, n=18	8-11 років, n=20	12-17 років, n=21
ВВ	D	6,10±0,35	7,40±0,40	8,3±0,34
	PSV	14,55±0,60	17,85±1,02	21,44±0,92
	VF	355,0±31,72	498,3±35,8	744,5±38,41
СВ	D	5,47±0,58	6,15±0,66	8,56±1,49
	PSV	19,44±2,84	19,73±1,57	19,88±3,45
	VF	298,74±64,01	326,45±54,70	602,4±100,00
ВПА	D	1,0±0,2	1,2±0,1	2,5±0,1
	PSV	30,42±2,40	39,14±4,41	41,57±3,92
	RI	0,60±0,019	0,66±0,022	0,64±0,047

Наведені данні демонструють певну різницю у дітей різних вікових груп, що є закономірним фізіологічним процесом розвитку організму людини.

Вивчення особливостей регіонарного кровотоку у пацієнтів з ДЗП показало певні відмінності в залежності від нозології та зробити наступний крок у розумінні патофізіологічних процесів які виникають при захворюванні (таб.3.2)

Таб.3.2

Показники регіонарного кровообігу у пацієнтів з дифузними захворюваннями печінки

Показники/нозологія		КГ (n=22)	ХГВ (n=15)	ХГС (n=13)	АІГ (n=20)	ХВ (n=21)
ВВ	D, мм	7,2±0,35	8,2±0,35	7,66±0,40	8,03±0,38	9,81±2,02*
	PSV, мл/с	17,9±0,60	19,67± ±1,27*	21,5± ±1,02	21,85± ±1,20*	27,64±3,74*
	VF, мл/хв.	542,0± ±31,72	558,1± ±35,21*	612,25± ±35,8	594,24± ±37,56*	678,67±85,32*
СВ	D, мм	6,7±0,68	7,4±0,55	7,49±0,66	7,1±0,51*	8,69±0,92*
	PSV, мл/с	20±2,48	21,75± ±2,48*	20,5± ±1,57	23,03± ±1,67	27,37±3,26*
	VF, мл/хв.	408 ±64,01	445,70± ±61,28*	407± ±74,72	477,24± ±65,20*	611,43±72,52*
ВПА	D, мм	1,4±0,2	1,7±0,2	1,63±0,1	2,06±0,1	1,9±0,1*
	PSV, мл/с	30,42± ±2,40	41,28± ±5,01	39,14± ±4,41	44,4± ±4,68	49,12±5,54*
	RI	0,63± ±0,019	0,72± ±0,041	0,63± ±0,022	0,69± ±0,041	0,81±0,058*

Примітка: * - відмінність вірогідна у порівнянні з контрольною групою (p<0,05).

Як видно з представленої таблиці найбільші зміни у регіонарному кровотоку визначалися у пацієнтів хворих на ХГВ, АІГ та ХВ. Це свідчить про наявність дисбалансу у кровопостачанні гепатобіліарної системи при ДЗП.

Однією з причин такого процесу є підвищення щільності паренхіми печінки в результаті розвитку фіброзних змін, які обумовлені розвитком хронічного запалення. Певним підтвердженням цього є реєстрація змін спектру кровотоку у печінкових венах (таб. 3.3).

Таб.3.3

**Аналіз доплерівських спектрів кровотоку у трьох печінкових венах
у дітей з ДЗП (%)**

Характер спектру	КГ n=22	ХГВ n=15	ХГС n=13	АГ n=20	ХВ n=21
трифазовий	(90,9) 20	(45,4) 7	(75)15	(52,2) 12	(76) 16
двофазовий	(9,1) 2	(35,3) 6	(15) 3	(17,4) 4	(14) 3
однофазовий	0	(19,3) 3	(10) 2	(30,4) 7	(10) 2
Всього	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

Особливо зміни спектральних характеристик стосувалися пацієнтів з ХГВ (35.3%) та АГ (30.4%).

Вище приведені результати характеризували лише якісні зміни у щільності органа та не давали можливості охарактеризувати ступінь фіброзних змін.

Багатьма дослідженнями, як вже було зазначено у Вступі, доведено, що ультразвукова еластографія печінки зсувної хвилі дає найбільш об'єктивні фізичні характеристики жорсткості паренхіми органа(кПа), які відповідають певним рівням фіброзу за шкалою METAVIR.

Таб.3.4

Результати визначення жорсткості печінки у пацієнтів з ДЗП

Нозологія	Кількість обстежених	Показник кПа
Автоімунний гепатит	8	12,72±6,28*
гепатит С	5	6,82±1,38*
гепатит В	10	6,31±1,67*
Хвороба Вільсона	12	7,75±3,41*
Контрольна група	20	4,64±0,81
* достовірна різниця у показниках жорсткості паренхіми печінки $p < 0.05$		

Вірогідність даних у наведеній таблиці свідчить про зростання жорсткості печінки при дифузній патології в порівнянні з контрольною групою.

Проте, для більш детального визначення патологічних змін безпосередньо у печінковій паренхімі необхідним є вивчення морфологічного субстрату, який обумовлює зміну фізичних властивостей органа. Для цього було запропоновано спосіб діагностики ДЗП у дітей, що включає застосуванням високочастотного ультразвуку (більше 8 МГц), який відрізняється тим, що досліджується товщина стінок дрібних розгалужень портальної вени 3-4 порядку та ступінь жорсткості паренхіми печінки за даними ультразвукової еластографії та оцінюється наступним чином:

- якщо товщина стінок портальної вени від >1 до 3мм в період маніфестації клінічних проявів хвороби, що свідчить про початок або загострення процесу
- а показники жорсткості паренхіми зростають з 5 до 11кПа, що це свідчить про автоімунний гепатит.

При УЗД печінки у 3 дітей (37.5%) з АІГ (до призначення терапії) із застосуванням високочастотних датчиків також спостерігалась наявність ділянок незначного, хмароподібного підвищення ехогенності навколо дрібних відгалужень судин портальної системи (рис.1).

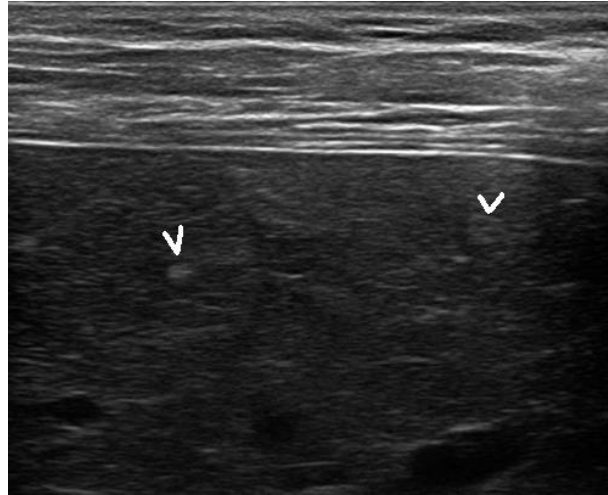


Рис.1. Ехограма печінки хворої К. на АІГ. Лінійний датчик (12 МГц). Хмароподібні утворення (білі стрілки)

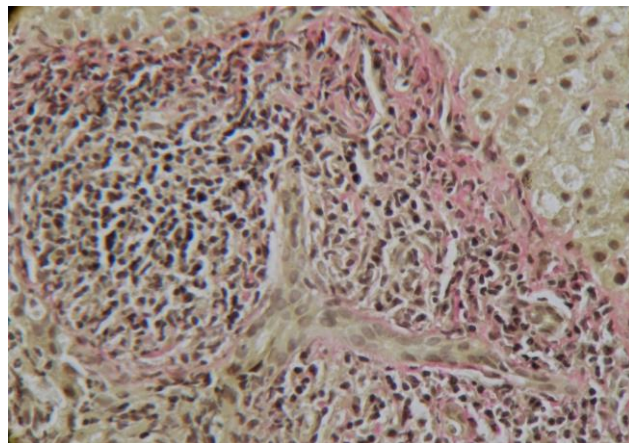
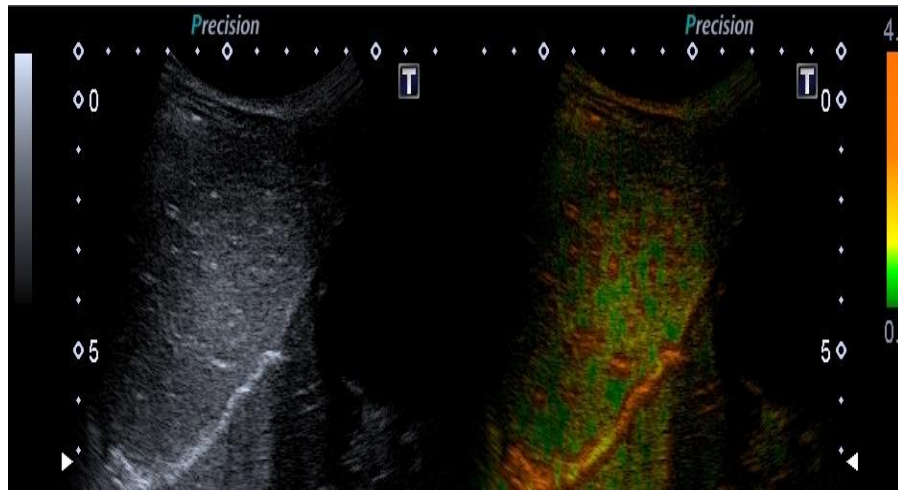
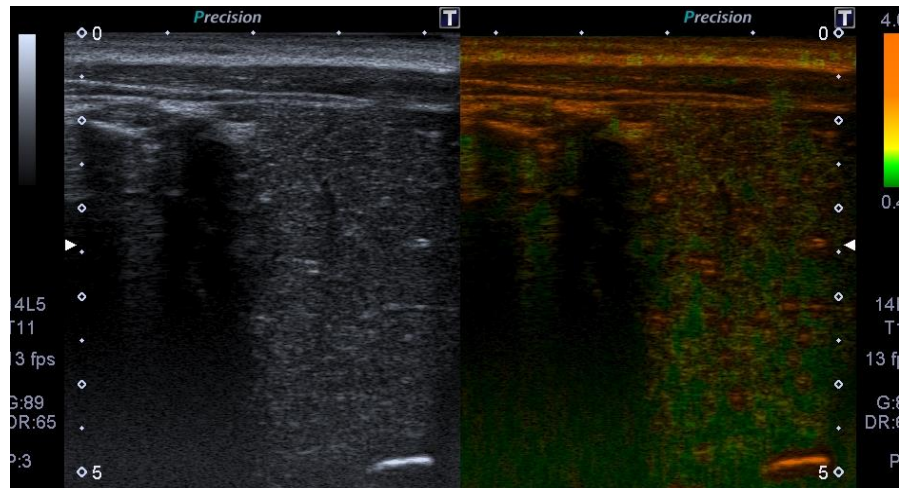


Рис.2. Біоптат печінки хворої К. на АІГ. Виразна розповсюджена лімфо-плазмоцитарна інфільтрація порто-портальних трактів та септ. Збарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Мікрофотографія. Збільшення: 10 × 40.

Таким чином, зареєстровані при ультразвуковому дослідженні хмароподібні утворення з найбільшою ймовірністю представляють собою скупчення порто-портальних трактів та септ з розповсюдженою лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією (рис.2).



А



Б

Рис.3. Ехограма у В-режимі із застосуванням програми ASQ у пацієнта з фіброзом печінки. А – конвексний датчик ; Б – лінійний датчик

Відомо, що при розвитку фіброзу печінки при застосуванні програми ASQ, тканини, що відрізняються від паренхіми мають жовто-гарячий колір (рис.3). Але, на жаль, не існує цифрового визначення цих змін. Беручи до уваги, що у нових моделях системи Aplio 500 відсутня можливість цифрової оцінки однорідності тканини за гистограмою (програма ASQ) , ми оцінювали цей показник за однорідністю структури у балах. Таким чином, пацієнтам паралельно зі скануванням у сірій шкалі, в усіх випадках проводилось дослідження в режимі ASQ. Якщо у здорових дітей картина зрізів у

зазначеному режимі була багатокольоровою (паренхіма зеленого кольору, судини – від помаранчового до червоного кольору), то при ХВ переважав зелений. З метою оцінки зрізів печінки у режимі ASQ користувалися бальною оцінкою розподілу кольорів зображення.

Так, 1 бал відповідав розподілу кольорів, який спостерігався при дослідженні печінки без ознак її хронічного ураження при дослідженні у сірошкальному режимі (варіант норми (рис.4); до 2 балів відносили кольорові зміни, при яких на фоні однорідності паренхіми зеленого кольору привалювали тубулярні структури (стінки судин та жовчних проток) червоного кольору (рис.5).

Трьом балам відповідала однорідна зеленого кольору структура з дрібними тубулярними структурами жовтого та помаранчевого кольорів (рис.6).

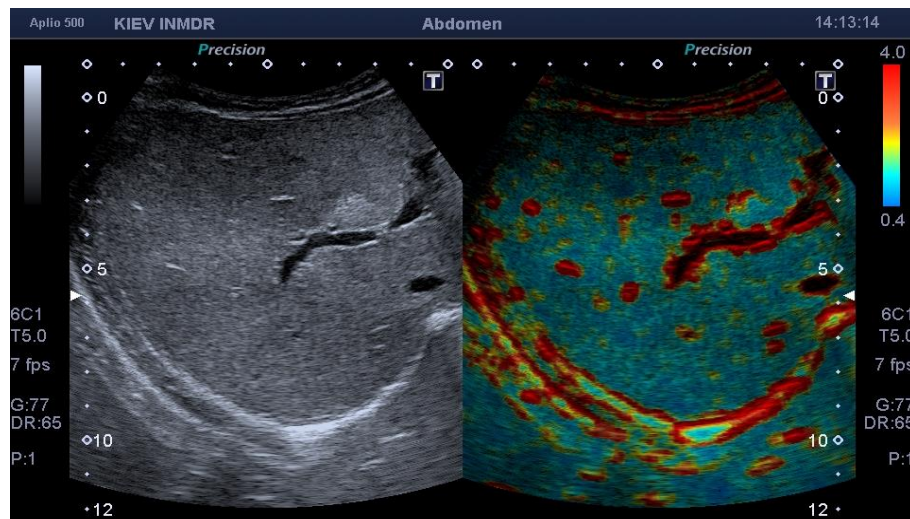


Рис.4. Ехограма печінки у В-режимі та із застосуванням програми ASQ в нормі (1 бал)

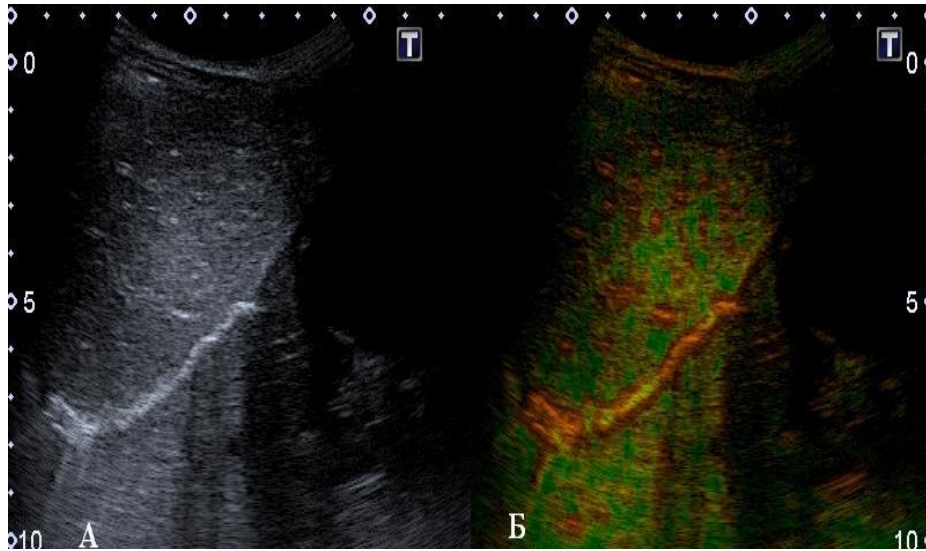


Рис.5. Структура печінки при ХВ у В-режимі (А) та при застосуванні програми ASQ (Б) у дитини (2 бали)

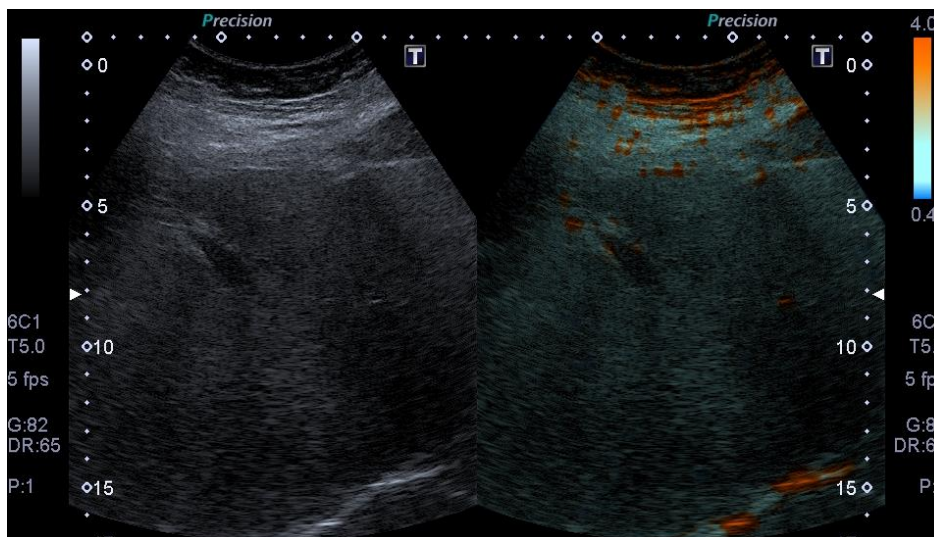


Рис.6. Структура печінки при ХВ у В-режимі (А) та при застосуванні програми ASQ (Б) у дитини з ХВ (3 бали)

Приймаючи до уваги зазначені особливості інтерпретації кольорового розподілу при застосуванні програми ASQ, проведено аналіз оцінки структури печінки у пацієнтів з хворобою Вільсона. Як відомо, накопичення міді у паренхімі відбувається дифузно, що обумовлює можливість рівномірного «фарбування» (таб.3.5).

Таб.3.5

Характеристика зрізів паренхіми печінки у програмі ASQ у дітей з ХВ та в контрольній групі (у балах)

Пацієнти	Оцінка змін паренхіми у балах (100%)		
	1	2	3
ХВ(22)	2 (9.1)	6 (27.3)	14 (63,6)
Контрольна група (19)	12 (63)	4 (21)	3 (16)

У ході виконання дослідження встановлено, що при ХВ паренхіма печінки у більшості випадків однорідного зеленого кольору 14 (63,6%) пацієнтів (рис.6).

Таб.3.6

Ехографічна семіотика ХВ

Ехографічні симптоми	Кількість пацієнтів абс.(%)
Гепатомегалія	22 (100)
Потовщення глісонової капсули (>1.5мм)	19 (86.4)
Звитість/бугристість контуру	8(36.4)
Однорідне дифузне підвищення ехогенності паренхіми	20 (90.1)
Наявність гіпо/гіпер-ехогенні вузликів	6 (27.3)
Спленомегалія	7 (31.8)
Асцит	2 (9.1)

Як видно з представленої таблиці, найбільш частими ехографічними проявами ХВ були наступні: гепатомегалія -100%, потовщення глісонової капсули (при високочастотній ехографії) -86.4% , дифузне підвищення ехогенності паренхіми – 90.1%. Варто зауважити, що звитість/бугристість контурів зрізів печінки (36.4%), наявність гіпо\гіперехогенних вузликів (при

високочастотній ехографії) свідчили про початок розвитку циротичних змін, а прояви спленомегалії (27.3%) та наявність асцити – про розвиток синдрому портальної гіпертензії.

Таб.3.7

Показники результатів еластографії зсувної хвилі у дітей з ХВ

Кількість пацієнтів/відсоток	Середнє значення, кПа	Стадія фіброзу по METAVIR
19 (контрольна група) (100)	4.6±0.39	F0
11 (50)	7.0±0.88	F1
8 (36.4)	8.9±0.63	F2
1 (9.1)	10.9±0.96	F3
1 (9.1)	18.8±1.1	F4

Таким чином, згідно отриманих результатів еластографії (таб.3.8) найбільший відсоток припадає на пацієнтів із фіброзом рівня F1 (50%) та F2 (36.4%), що свідчить про початкові стадії хронізації запального процесу у паренхімі. Значно рідше зустрічалися діти з вираженими фібротичними змінами у печінці (F3 та F4 – по 9.1% відповідно).

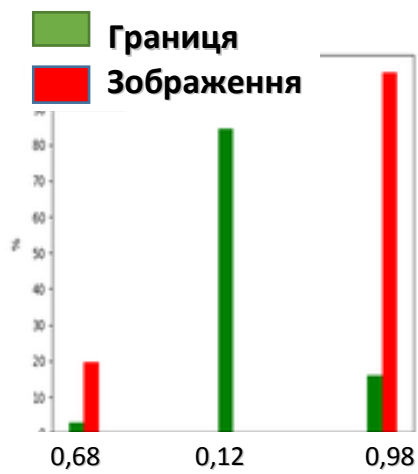
Проведено дослідження з аналізу ефективності підходів до обробки зображень УЗ при дифузних ураженнях печінки і запропоновані нові інформативні показники оцінки ступеня захворювання. Досліджено найбільш часто використовувані показники - текстурні ознаки, що розраховуються на підставі гістограм матриць суміжності (МС) поєднань відтінків сірого кольору на зображеннях УЗД норми і патологій. Характерними прикладами їх застосування є роботи [1,2], де серед розглянутих 720-ти відомих характеристик, важливе місце займають текстурні ознаки, які повинні розраховуватися відповідно до [4,5,6,8]. При цьому запропонований ряд інтегральних оцінок (розраховуються по всьому масиву пікселів зображення

області інтересу) які мають універсальний характер і однаково успішно (або неуспішно) можуть застосовуватися як при оцінці медичних зображень так і при обробці зображень аерофотозйомки.

На відміну від зазначеного підходу були знайдені нові, специфічні для завдання діагностування фіброзу ознаки, що розраховуються на підставі гістограми МС відтінків сірого кольору області інтересу зображення УЗ: ознака P1 - величина області близьких значень частот МС в діапазоні низьких значень інтенсивностей сірого кольору, P2 - найкраще дискримінує норма / патологія значення частот в МС, P3 - діапазон відтінків сірого значущих величин частот в МС. Рівень значущості відмінностей для величин значень частот при використанні ознак P1 і P3 вибирається з умови найкращої індивідуальної диференціює здатності ознаки. Ефективність запропонованих ознак підтверджена на завданню дискримінації патологія-норма вибірки пацієнтів із наступними захворюваннями: гепатитом В (9 зображень), гепатитом С (11 зображень), хворобою Вільсона (18 зображень), автоімунним гепатитом (8 зображень) і контрольна група здорових дітей (50 зображень). Нижче наведена таблиця значень точності класифікації щодо найбільш ефективної ознаки для кожної групи захворювань на екзаменаційній вибірці пацієнтів.

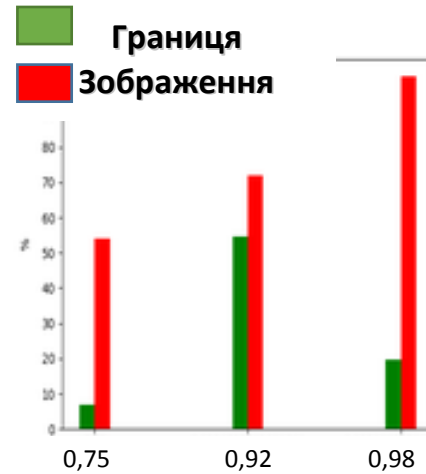
Відмінності патологій у порівнянні з нормою

Автоімунний гепатит



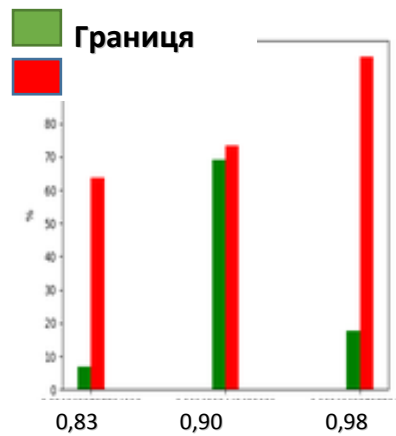
А.

Хвороба Вільсона



Б.

Хронічний вірусний гепатит С



В.

Рис. 7. Результат обробки ультразвукових зображень з різними ДЗП

Квадратом
зазначена зона
інтересу

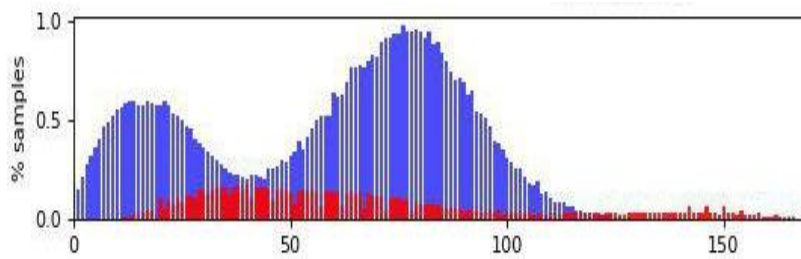
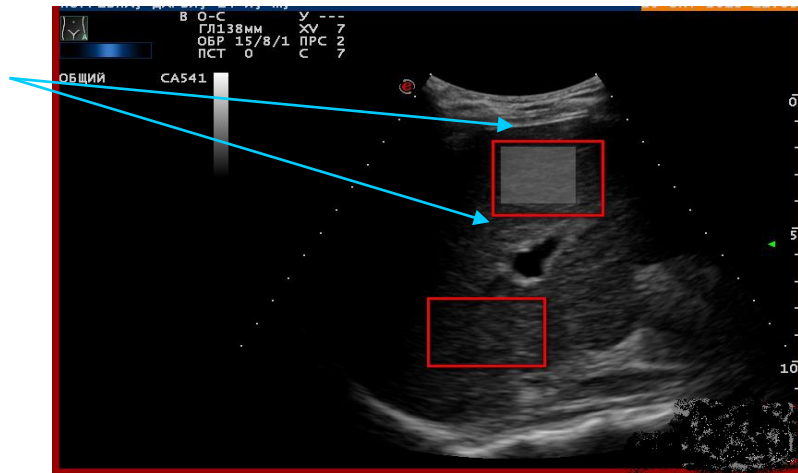


Рис.А. Розподіл пікселей при хронічному гепатиті С

↑
Відсоток
пікселів
відносно
загальної
кількості

Значення відтінку
сірого →

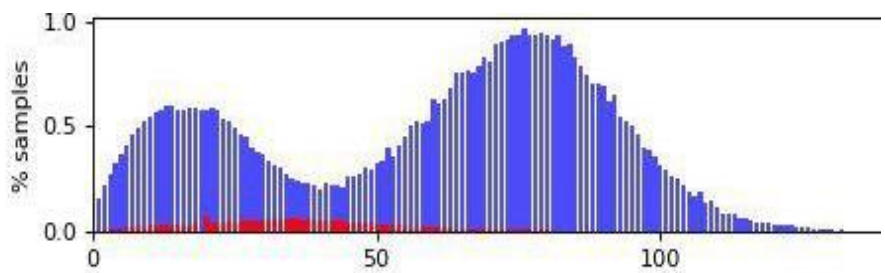
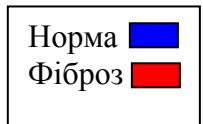


Рис.Б. Розподіл пікселей у неушкодженій печінці

Рис.8. Результати математичної обробки пікселей зображень у В-режимі сканограм печінки в нормі і при фіброзному ушкодженні.

Таблиця 3.8

Значення точності класифікації найбільш ефективної ознаки захворювань на екзаменаційній вибірці пацієнтів з ДЗП

Захворювання	Точність
Автоімунний гепатит	98%
Хвороба Вільсона	97%
Гепатит В	93%
Гепатит С	98%

Як видно з наведених даних у таблиці 3.8, на екзаменаційній вибірці показано високу ефективність запропонованих математичних показників.

Висновки

1. Визначено наступні зміни регіонарного печінкового кровотоку :

- У пацієнтів з хронічним ураженням печінки (хронічний вірусний гепатити В, автоімунний гепатити та хвороба Вільсона) визначено підвищення індексу резистентності у власній печінковій артерії (більше 0.63) ($p < 0.01$).

- Швидкісні показники порталного кровотоку були збільшеними у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С, автоімунним гепатитом та хворобою Вільсона;

Приймаючи до уваги вплив щільності паренхіми печінки на характер допліровського спектру у печінкових венах периферійних шарів паренхіми , визначено наступне: однофазовий кровотік у периферійних венах було зареєстровано у 19.3% пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В, у 10% з хронічним вірусним гепатитом С, 17.5% - з автоімунним гепатитом та у 10 % з хворобою Вільсона .

2. Розроблена за даними екзаменаційної вибірки ультразвукових зображень печінки математична система, яка забезпечує розпізнавання фіброзних змін при порівнянні норма-патологія у 93-98% випадків. Суттєві відмінності між значеннями критеріїв у нормі та патології у подальшому можуть дозволити вирішити задачу диференціювання різних дифузних захворювань печінки на основі ехографічних зображень.

3. Встановлена ехографічна структура печінки у дітей з ХВ, яка характеризується певною різноманітністю ехографічних проявів (гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми, наявністю дрібних вогнищевих утворень, ущільненням та потовщенням капсули печінки та наявністю асцита (при загостренні хвороби)). Також типовим є помірне підвищення жорсткості печінки при еластографії зсувної хвилі (7.5 – 8.9 кПа,

що відповідає ступеню фіброза F1-F2). Застосування програми ASQ показує при ХВ однорідне забарвлення паренхіми печінки у більшості випадків.

4. У 50,0% дітей з АІГ стадія фіброзу отримана при гістологічному дослідженні співпадала з даними еластографії печінки.

5. Показано, що активність запального процесу в печінці при АІГ впливала на зростання показників жорсткості паренхіми

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворяковская Г.М., Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Потапов А.С., Четкина Т.С., Смирнов И.Е. Ультразвуковая методика количественной оценки структуры паренхимы печени у здоровых детей. Рос. педиатр. журн. 2013; (1): 31–37.
2. Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В., Шапошникова Н.А и др.. Диагностическая значимость ультразвуковой эластометрии в оценке фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология .- 2010.-№5.- С. 10-13.
3. Хвостиков А.В., Крылов А.С. Камалов Ю.Р. Текстуальный анализ ультразвуковых изображений для диагностирования фиброза печени// Компьютерная графика. Программирование. 2015, №5, С.39-46.
4. Amador Carolina, Song Pengeei, Meixner Duane et al. Improvement of Sheare Wave Motion Detection Using Harmonic Imaging in Healthy Human Liver// Ultrasound in Med.& Biol.,2016, Vol.42, No5., pp. 1031-1041
5. Annalisa Berzigotti, Laurent Castera Update on ultrasound imaging of liver fibrosis ///Journal ofHepatology- 2013- Vol 58 -P. 180-182
6. Afif M.A., Chand J.P-E. Wang Y.Y. et al. A sonographic Doppler study og the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver corrhosis: Correlation of hepatic hemodinamics with clinical Child Pugh score in Singapore// Ultrasound, 2017 Vol.25 (4), pp.213-221.
7. Awai H.I., Newton K.P. Sirlin C.B. et al., Evidence and recommendations for image liver fat, based upin systemic review// Clin. Gastroenterol.Hepatol.,2014, May 12(5), pp.765-733.
8. Arena U, Vizzutti F, Corti G et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology 2008; 47: 380–384

9. Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D et al. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 516–522
10. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis // *Clin Gastroenterol Hepatol* –2011 -Vol.-P. 57–63
11. Cassinotto C, Boursier J, De Ledinghen V et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of Supersonic Shear Imaging, FibroScan and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016; 63: 1817–1827
12. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and Fibroscan. *J Hepatol* 2014; 61: 550–557
13. Castera L Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis // *Digestive Disease / Fibrosis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* - 2015- Vol.-33(4)-P 498-503.
14. Clouter G., Tang A. Liver fibrosis: Review of current imaging and MRI Quantitation techniques// *J.Mag.Reson.Imaging*, 2017, Vol.45, P.1276-1295.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis European Association for the Study of the Liver /*Journal of Hepatology*- 2015-Vol. 63- P. 971–1004
16. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis European Association for the Study of the Liver Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado/ *Journal of Hepatology* –2015- Vol. 63-P. 237–264
17. Garg C., Bhadauria M., Mukherjee S. et al. Texture analysis of cirrhotic liver using gray- level co-occurrence matrix. *IJIRSET* 2017, Vol.6., Issue 4. DOI: 10.15680/IJIRSET.2017.0604149.
18. Haralick R.M., Shanmugam K., Dinstein I. Textural Features for image classification// *IEEE Trans. On Systems, Man and Cybernetics*, 1973, h.610-621.
19. Haralick R.M. Statistical and structure approaches to texture // *IEEE*, 1979, 69(5), p.786-804.

20. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis / - *Journal of Hepatology*- 2016--Vol. 65-Issue 4- P. 769–775
21. Jong Ho Chung, Hyung Su Ahn, Sang Gyune Kim, Yun Nah Lee, Young Seok Kim et al. The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis / - 2013- *Clin Mol Hepatol*. Vol.-19(2)- P.156-64
22. Laurent Castera, Massimo Pinzani Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? // *The Lancet*- 2010 – Vol. 375- No. 9724 -P. 1419–1420
23. Liwei Guo, Lei Zheng, Liyang Hu, Huanhuan Zhou, Lifei Yu, Weifeng Liang // *Clinical Research* Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients // *Med Sci. Monit.*- 2017- Vol. 23- P. 5106-5112
24. Lui S, Wang Y., Yang B. et al. Deep learning in medical ultrasound analysis: a review // *Engineering* 2019,5, p.261-275.
25. Manjiri Dighe, *Elastography of Diffuse Liver Diseases* / // *Seminars of Roentgenology*- 2016 -Vol. 51, Issue 4, P. 358–366
26. Millonig G, Friedrich S, Adolf S et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010; 52: 206–210
27. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008; 48: 1718–1723
28. Mueller S, Millonig G, Sarovska L et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 966–972
29. Romanque P, Stickel F, Dufour J F. Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis / // *Liver Int*— 2008 Vol.28- P.1177–1178.
30. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M et al. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008; 47: 592–595

31. Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Moller L et al. Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 123–133
32. Trabut JB, Thepot V, Nalpas B et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 1407–1411
33. Tsochatzis K. S. Gurusamy S.S. Ntaoula E. Cholongitas et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *E. Journal of Hepatology*- April 2011-Vol. 54-Issue 4-P. 650–659
34. Vigano M, Massironi S, Lampertico P et al. Transient elastography assessment of the liver stiffness dynamics during acute hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 180–184
35. Zeng J, Liu GJ, Huang ZP et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Eur Radiol* 2014; 24: 2572–2581
36. Zeng J., Zheng J., Huang Z et al. Comparison of 2-D shear wave elastography and transient elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B// *Ultrasound in Med.& Biol.* 2017, Vol.43, No.8, pp.1563-1570.
37. Zhou Z., Zhang Q., Wu W., et al.// Ultrasound parametric imaging on backscatter envelope statistics// *Appl.Sci.*2019, 9, 661; doi:10.3390/app9040661.