М.И. Пыков, И.Н. Захарова, З.В. Калоева

Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

Современные ультразвуковые возможности оценки структуры печени на примере синдрома Жильбера

Контактная информация:
Пыков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики детского возраста ГОУ ДПО РМАПО Росздрава
Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, **тел.:** (499) 255-51-06
Статья поступила: 22.05.2011 г., **принята к печати:** 05.09.2011 г.

Технические достижения последних лет значительно расширили диагностические возможности ультразвукового обследования, предоставив возможности в ряде случаев в кратчайшие сроки установить диагноз и начать терапию. Авторы статьи предлагают к применению метод оценки состояния паренхимы печени с использованием акустических гистометрий. Обследовано 200 детей в возрасте от 8 до 16 лет с предварительным диагнозом синдром Жильбера. Всем детям проведено изучение гена UGT1A1, выполнено ультразвуковое сканирование печени и селезенки, рассчитан печеночно-селезеночный индекс. Приведены два примера использования нового метода неинвазивной диагностики. Полученные результаты исследования демонстрируют высокую чувствительность и специфичность данной методики, и могут быть рекомендованы в дополнение к традиционному ультразвуковому сканированию.
Ключевые слова: *печень, селезенка, синдром Жильбера, ультразвуковая диагностика, акустические гистометрии, печеночно-селезеночный индекс, дети.*

Синдром Жильбера — наследственное заболевание, которое проявляется эпизодами желтухи и повышением неконъюгированного билирубина в сыворотке крови на 30–40% нормального значения. В основе синдрома Жильбера лежит снижение активности фермента печени уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ). С открытием и расшифровкой генома человека связано упоминание о гене UGT1A1, мутация которого способствует снижению функциональной активности фермента УДФГТ печени, отвечающего за конъюгацию билирубина. Ген UGT1A1 локализован на 2q37 хромосоме. Наиболее распространенным генетическим дефектом является изменение на промоторном участке гена в области тимин-аденина (ТА) [1]. Наличие хотя бы одного аллеля с инсерцией (7ТА) приводит к снижению экспрессии гена до 20% нормы, что способствует снижению функциональной активности фермента на 30% и конъюгации билирубина в гепатоцитах на 80% по отношению к норме. Это приводит к снижению функциональной активности фермента и, таким образом, увеличивает риск реализации синдрома.

В печени увеличивается содержание липофусцина, в большей степени в центролобулярных гепатоцитах, а в некоторых случаях появляется гиперплазия гладкой эндоплазматической сети. При синдроме Жильбера может произойти полное исчезновение микроворсинок мембраны кровяного полюса печеночной клетки и другие признаки дистрофии, такие как хрупкость и сглаживание цитоплазматической мембраны гепатоцитов, обращенной к пространству Диссе [2].

По данным М.А. Коноваловой (1999), у 88% больных синдромом Жильбера выявляются дисфункциональ-

M.I. Pykov, I.N. Zakharova, Z.V. Kaloyeva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Potentiality of modern ultrasound evaluation of liver structure by the example of Gilbert's syndrome

Technical advances in recent years have greatly expanded the diagnostic potentialities of ultrasound study, providing opportunities in a number of cases to diagnose and begin treatment as soon as possible. The authors propose to use the method of assessment of the liver parenchyma using acoustic histometry. We examined 200 children aged 8 to 16 years with a preliminary diagnosis of Gilbert's syndrome. We studied gene UGT1A1 in all children, performed an ultrasound scan of the liver and spleen, and calculated the liver-spleen index. Two examples using the new method of noninvasive diagnosis have been cited. The obtained results of the study demonstrate the high sensitivity and specificity of this technique, and can be recommended in addition to the traditional ultrasound scan.
Key words: *liver, spleen, Gilbert's syndrome, ultrasound, acoustic histometries, liver-spleen index, children.*

ные расстройства билиарного тракта с преобладанием гипомоторной дискинезии. Согласно результатам радиоизотопного исследования печени (динамической гепатобилисцинтиграфии), нарушение поглотительной и экскреторной функции гепатоцитов выявлено у 60% детей с синдромом Жильбера. Показатели, характеризующие концентрационно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, увеличены у 2/3 детей. Одновременно с этим определяются функциональные нарушения сфинктерного аппарата желчевыводящих путей, что может способствовать нарушению пассажа желчи с развитием подпеченочного холестаза [3, 4].

Роль ультразвукового исследования как одного из основных методов оценки состояния печени неоспоримо. Традиционные ультразвуковые характеристики паренхимы печени в основном качественные и во многом зависят от визуального опыта специалиста, акустической проводимости исследуемого и базовых возможностей аппарата, на котором проводят исследование, что, на наш взгляд, является отрицательным моментом при проведении динамического ультразвукового контроля. Биопсия паренхиматозных органов, являясь «золотым стандартом» диагностики на сегодняшний день, применятся реже необходимого ввиду высокой инвазивности. Данное положение ставит вопрос о дальнейшем поиске новых методов исследования состояния печени — доступных и безопасных. В литературе нами были найдены работы по изучению диагностической ценности акустических гистометрий печени [5–7]. Зарубежными коллегами предложено использование печеночно-ренального индекса для оценки стеатоза печени [8, 9]. Имеются работы по проведению акустической биопсии печени через стенку желудка с использованием аппарата эндоскопической ультразвуковой диагностики. Несмотря на 100% чувствительность и специфичность, эндоскопическое исследование не может называться неинвазивным [10].

Нами предложен термин печеночно-селезеночного индекса, отражающего отношение уровней средней интенсивности эхо-сигналов в печени к средней интенсивности эхо-сигналов в селезенке. Этот индекс предлагается использовать в качестве показателя, отражающего состояние паренхимы печени. Селезеночный коэффициент как константа нами выбран по причине меньшей уязвимости при развитии патологии в организме.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 200 пациентов с предварительным диагнозом «Синдром Жильбера», поставленным на основании традиционных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. На первом этапе исследования проводилась идентификация синдрома, определяемого посредством секвенирования промоторной области гена UGT1A1. Затем по результатам ДНК диагностики были сформированы группы детей с учетом полученных полиморфизмов (табл.).

Из таблицы видно, что у 151 (75,5%) обследованного ребенка выявлен генотип синдрома Жильбера, остальные 49 (24,5%) имеют полиморфизмы, не свойственные данному диагнозу. На следующем этапе дети были поделены на две группы — больные и условно «здоровые», соответственно, и проведено ультразвуковое сканирование в обеих группах. Исследование проводилось натощак, в положении лежа на спине, без определенной предварительной подготовки. Диагностика проводилась с использованием конвексного датчика с частотой сканирования 6,5 МГц на аппарате VOLUSON 750 (GE Healthcare, США) в режиме гистограммы, встроенной в аппарат. В В-режиме выводился срез печени без изображения желчного пузыря и крупных сосудов. Далее в режиме гистограммы на паренхиме выбирались участки стандартного размера для определения в них уровня шкалы серого, тестируемой области и плотности сигнала, то есть оценивался минимальный элемент изображения — пиксель. Уровень шкалы серого, то есть номер цвета, информации в себе не несет, поэтому для расчета использовался второй показатель. Такие же действия производились и на срезе паренхимы селезенки. Печеночно-селезеночный индекс рассчитывался как отношение средней арифметической эхо-сигнала печени к средней арифметической эхо-сигнала селезенки.

Таблица. Данные полиморфизмов UGT1A1 у обследованных детей

UGT1A1 генотип	*n*	%
5TA/6TA	1	0,5
6TA/6TA	46	23
6TA/7TA	77	38,5
7TA/7TA	74	37
6TA/8TA	1	0,5
7TA/8TA	1	0,5
Итого	200	100

Пример применения методики у ребенка с генотипом 6TA/6TA

При описанных выше условиях сканирования на срезе печени расставляются стандартные рамки, без наслоения их между собой. Внутренние площадки их будут проанализированы автоматически (рис. 1). По тому же принципу сканируется и обрабатывается срез селезенки (рис. 2).

Далее проводилось вычисление средней арифметической для каждого среза и расчет самого печеночно-селезеночного индекса. Эти математические действия нами проводились механически.

Для рис. 1: $\frac{11 + 11 + 7}{3} = 9{,}66.$

Для рис. 2: $\frac{19 + 18 + 16}{3} = 17{,}66.$

Расчет индекса: $\frac{9{,}66}{17{,}66} \approx 0{,}57.$

Применение методики у ребенка с генотипом 7TA/7TA представлено на рис. 3 и 4. Расчет проводился аналогичным образом.

Для рис. 3: $\frac{16 + 21 + 20}{3} = 19.$

Для рис. 4: $\frac{15 + 11 + 10}{3} = 12.$

Расчет индекса: $\frac{19}{12} \approx 1{,}58.$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе условно «здоровых» лиц показатели средней интенсивности селезенки превышали показатели сред-

Рис. 1. Ультразвуковое сканирование печени у ребенка с генотипом 6TA/6TA

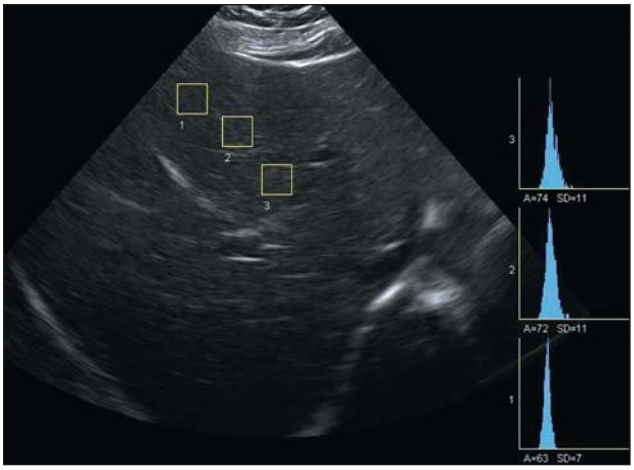


Рис. 2. Ультразвуковое сканирование селезенки у ребенка с генотипом 6TA/6TA

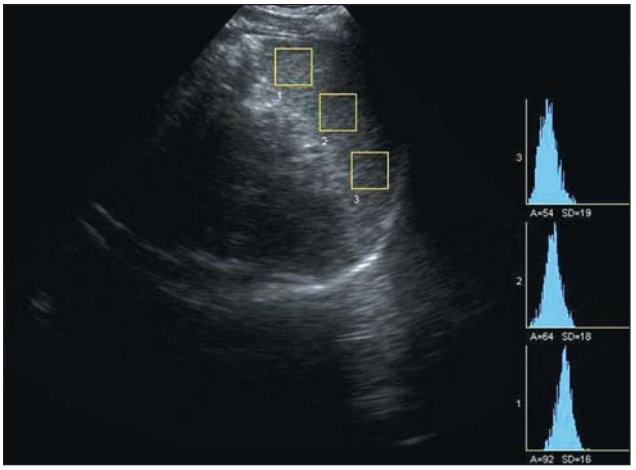


Рис. 3. Ультразвуковое сканирование печени у ребенка с генотипом 7TA/7TA

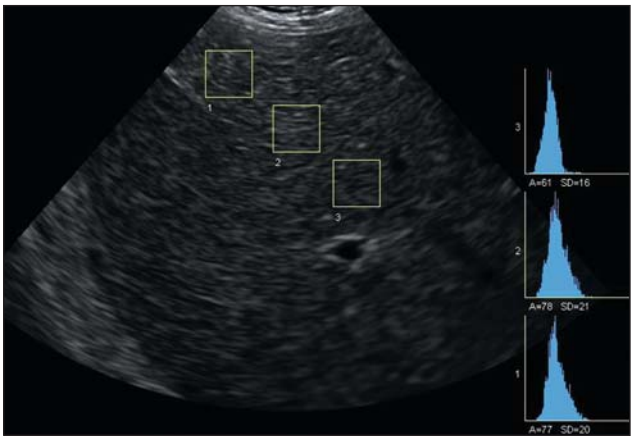
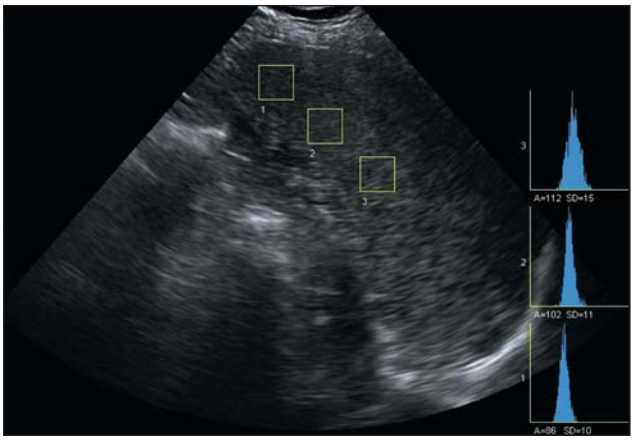


Рис. 4. Ультразвуковое сканирование селезенки у ребенка с генотипом 7TA/7TA



ней интенсивности печени. Печеночно-селезеночный индекс был меньше единицы — 0,6 ± 0,05 ($p < 0,01$), чувствительность — 100%, специфичность — 100%, в то время как в группе детей с установленным синдромом Жильбера показатели средней интенсивности печени превышали показатели средней интенсивности селезенки. При этом отмечалось превышение печеночно-селезеночного индекса — 1,35 ± 0,2 ($p < 0,01$), чувствительность — 100%, специфичность — 90%.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность данной методики, достигающей 100%, а также достоверность, при которой вероятность ошибки стремится к нулю. Определение печеночно-селезеночного индекса является автономным методом для оценки степени поражения печени в дополнение к традиционному ультразвуковому сканированию, независимо от человеческого фактора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Esteban A., Perez-Mateo M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome // Eur. J. Drag. Metab. Pharmacokinetic. — 1999; 24: 9–13.
2. Owens D., Ritter J.K. The novel bilirubin phenol UDP-glukuronosyltransferase UGT1 gene locus: implications for multiple non hemolytic familial hyperbilirubinemia phenotypes // Pharmacogenetics. — 1992; 2: 93–108.
3. Бабаджанян Е.Н., Шутова Е.В., Березняк С.С., Михайлова О.Б. Клинико-генетические особенности синдрома Жильбера / Материалы XIII международного конгресса детских гастроэнтерологов России. — Москва, 2006. — 475 с.
4. Bosma P.J., Chowdhry J.R. et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDT- in Gilbert`s syndrome // N. Engl. J. Med. — 1995; 333 (18): 1171–1175.
5. Lee C.H., Choi J.W., Kim K.A. et al. Usefulness of standard deviation on the histogram of ultrasound as a quantitative value for hepatic parenchymal echo texture; preliminary study // Ultrasound Medicine Biology. — 2006; 32 (12): 1817–1826.
6. Pacifico L., Celestre M., Anania C. et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // Acta Paediatrica. — 2007; 96 (4): 542–547. [Epub 2007 Feb. 14].
7. Московская И.А. Ультразвуковые диагностические методы. В кн.: Болезни печени у детей / под ред. акад. М.Я. Студеникина. — Тула: Гриф и К, 2007. — 536 с.
8. Webb M., Yeshua H., Santo E. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis // Am. J. Gastr. — 2009; 192 (4): 909–914.
9. Дибина Т.В., Кошель А.П. Особенности показателей гистометрического исследования паренхимы печени и портальной гемодинамики на фоне холелитиаза при трансабдоминальной ультрасонографии. — Томск, 2009. PMID: 16153381 PubMed — indexed for MEDLIN.
10. Andanappa H.K., Dai Q., Korimilli A. et al. Acoustic liver biopsy using endoscopic ultrasound // Digestive Diseases Sciencis. — 2008; 53 (4): 1078–1083. [Epub 2008 Feb. 13].