

КАРКОШКА
ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНИКА
У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО
МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону
2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Неласов Николай Юлианович

Официальные оппоненты: Синельникова Елена Владимировна
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской
визуализации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России

Пыков Михаил Иванович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой лучевой диагностики детского возраста
ФГБОУ «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в ___ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Показатели роста и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) прогрессируют во всем мире, и в настоящее время примерно 0,2% населения Европы страдает от ВЗК (Zhao M. et al., 2021). На основе анализа 131 исследования в 48 странах М.Е. Kuenzig et al. (2022) пришли к выводу: заболеваемость ВЗК у детей в мире также прогрессивно растет.

Раннее начало ВЗК у детей (Корниенко Е.А. и соавт., 2016; Щеглова А.Е. и соавт., 2018), малоспецифичный характер в начале формирования заболевания (сходство клинической симптоматики с функциональной патологией кишечника), тяжелое течение с высокой резистентностью к терапии и ранними ургентными осложнениями у педиатрического контингента по-прежнему требуют поиска доступных, высокоинформативных, неинвазивных методов (в том числе и лучевых) для точной диагностики как ВЗК, так и функциональной патологии кишечника (Пыков М.И. и соавт., 2016 и 2020; Aboubakr A. et al., 2021; Aziz I., Simrén M., 2021; Barberio V. et al., 2021; Isa H.M. et al., 2022; Kim K.O., 2022).

Следует отметить, что из визуализирующих методик для целей диагностики ВЗК длительное время применялось рентгенологическое исследование (Шаплов Д.С., 2009; Deepak P., Bruining D.H., 2014; Kilcoyne A. et al., 2016; Синельникова Е.В. и соавт., 2017). Однако данный метод несет лучевую нагрузку и, как оказалось, не позволяет выявлять ВЗК на ранних этапах развития болезни.

Другим эффективным методом диагностики ВЗК является колоноскопия (Фадеев М.Ю. и соавт., 1999; Kellar A. et al., 2019; Aziz I., Simrén M., 2021; Davis J., Kellerman R., 2022), но данный вид диагностики относится к инвазивным методам, имеет противопоказания, требует специального оборудования и седации для применения в детской практике.

Высокотехнологичные методы – МРТ-энтерография (Синельникова Е.В. и соавт., 2020), КТ, видеокапсульная диагностика (Будкина Т.Н. и соавт., 2023; Schöllnast H., 2018; Chavoshi M. et al., 2021; McCain J.D. et al., 2021; Attauabi M. et al., 2022; Mansour H.H. et al., 2022; Shi J.T. et al., 2022) широко используются для взрослого контингента, но в детской практике эти методики применяются редко по причине небюджетности, необходимости седации для МРТ и КТ, а также высокого риска развития непроходимости при видеокапсульной диагностике

(Atay O. et al., 2009; Aloï M. et al., 2015; Campari A. et al., 2017; Sieczkowska-Golub J. et al., 2021; He L. et al., 2022; Mahalingam N. et al., 2022).

Из лабораторных методов диагностики ВЗК наиболее информативен метод исследования фекального кальпротектина (ФК), показатели которого являются высокочувствительным биологическим маркером воспаления в кишечной стенке (Камалова А.А. и соавт., 2023; Лизван М.Н. и соавт., 2015; Khaki-Khatibi F. et al., 2020; Shi J.T. et al., 2022).

Таким образом, в настоящее время остается актуальным поиск простого, доступного инструментального метода ранней диагностики ВЗК у детей. Кроме того существует необходимость разработки критериев дифференциальной диагностики ВЗК и функциональных нарушений кишечника (ФНК).

Степень разработанности проблемы

В последнее время предпринимаются попытки использовать ультразвуковой метод исследования (УЗИ) для диагностики ВЗК у детей (Kellar A. et al., 2019; Gokli A. et al., 2020 и 2021; Limantoro I. et al., 2022; van Wassenaeer E.A. et al., 2022), поскольку методика не требует специальной медикаментозной подготовки и дорогостоящего оборудования (Дворяковский И.В., 2009; Ольхова Е.Б., 2017; Митьков В.В., 2019).

В практической медицине уже наработан определенный опыт применения УЗИ для диагностики кишечной патологии (Allocca M. et al., 2021; Goodsall T.M. et al., 2021; Alfarone L. et al., 2022; Nata J. et al., 2022; Синельникова Е.В. и соавт., 2023). В частности, определены критерии патологического утолщения стенки толстой кишки (Пыков М.И. и соавт., 2017; Zorzi F. et al., 2020; Ripollés T. et al., 2021; Calabrese E. et al., 2022), нарушения слоистости стенки кишечника (Пыков М.И. и соавт., 2017; Novak K.L. et al., 2021; Christian M. et al., 2022). Для диагностики патологии кишечника описана возможность применения методов, анализирующих состояние кровоснабжения стенки кишки (Пыков М.И. и соавт., 2017; Kucharzik T. et al., 2017; Goertz R.S. et al., 2021), приемов обнаружения увеличенных мезентериальных лимфоузлов и межпетлевого асцита (Пиманов С.И. и соавт., 2018; De Voogd F. et al., 2021; van Wassenaeer E.A. et al., 2022).

Инновационной методикой диагностики является ультразвуковая компрессионная эластография, которая широко используется в выявлении патологии поверхностно расположенных структур, а также в диагностике патологии легких в неонатологии (Синельникова Е.В. и соавт., 2021). Применение этого метода при УЗИ кишечника позволяет выявить степень выраженности уплотнения стенки

кишки, свидетельствующего о наличии процессов воспаления (Havre R.F. et al., 2014; Giannetti A. et al., 2014 и 2017; Ferretti F. et al., 2021).

Несмотря на определенные успехи применения УЗИ кишечника для выявления ВЗК, остается нерешенным вопрос о том, какие ультразвуковые признаки являются более ценными в диагностике (Bots S. et al., 2021; Goodsall T.M. et al., 2021; Ripollés T. et al., 2021); также почти не изучено, какой результативностью обладает комплексное применение показателей серой шкалы, цветового доплеровского картирования и эластографии (Alfarone L. et al., 2022; Hata J. et al., 2022).

Цель исследования

Улучшение дифференциальной диагностики ВЗК и ФНК на основе данных ультразвукового исследования стенки толстого кишечника.

Задачи исследования

1. Изучить ультразвуковую картину толстого кишечника (данные серой шкалы, цветового доплеровского картирования, компрессионной эластографии) у здоровых детей, детей с ФНК и ВЗК.

2. Оценить диагностическую эффективность ряда ультразвуковых признаков (толщина и слоистость стенки толстой кишки, увеличение мезентериальных лимфоузлов, наличие межпетлевого асцита, интенсивность кровотока в стенке кишки и эластографические типы картирования) в разделении детей с ФНК и ВЗК.

3. Создать оптимальную математическую модель дифференциальной диагностики ВЗК и ФНК у детей с помощью комплексной оценки ультразвуковых показателей толстого кишечника.

4. Разработать алгоритм дальнейшей диагностической маршрутизации детей с признаками кишечной патологии в зависимости от выявленной ультразвуковой семиотики.

Научная новизна

Детально изучена ультразвуковая картина толстого кишечника у здоровых детей и детей с ФНК и ВЗК посредством применения метода УЗИ с компрессионной эластографией, использование которого позволяет диагностировать фиброзные изменения стенки толстого кишечника, характерные для ВЗК.

Впервые разработан эффективный и безопасный метод дифференциальной диагностики ФНК и ВЗК у детей при использовании метода УЗИ с компрессионной эластографией. Установлено, что выявление жесткого типа эластографического картирования стенки толстого кишечника является одним из признаков

ВЗК, мягко-эластичный тип картирования в совокупности с неизменной серо-шкальной картиной является признаком ФНК, жестко-эластичный тип картирования стенки требует дальнейшего наблюдения и уточнения диагноза.

Разработан новый алгоритм дальнейшей диагностической маршрутизации детей с признаками кишечной патологии в зависимости от выявленной ультразвуковой картины.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Впервые проанализирована диагностическая информативность УЗ признаков: толщина, слоистость и степень выраженности кровотока в стенке толстого кишечника, наличие увеличенных мезентериальных лимфоузлов и межпетлевого асцита, данные компрессионной эластографии в выявлении ВЗК у детей.

Практическая значимость работы состоит в разработке алгоритма, позволяющего надежно дифференцировать ФНК и ВЗК у детей, который основан на применении инновационного, неинвазивного, высокоинформативного, малозатратного метода компрессионной эластографии. Внедрение компрессионной эластографии кишечника в практику гастроэнтерологических и педиатрических отделений улучшит диагностику и верификацию ФНК и ВЗК у детей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ультразвуковое исследование стенки толстой кишки с применением компрессионной эластографии – эффективный метод диагностики ВЗК, который позволяет определить степень уплотнения стенки толстого кишечника.

2. Жесткий тип (1а) компрессионной эластографии стенки толстого кишечника является специфичным признаком ВЗК в стадии обострения, признак 2ba – показатель, характерный для пограничного состояния, которое требует дальнейшего наблюдения и дообследования, признак 1b – показатель, характерный для ФНК.

3. Комплексное применение двух признаков – наличие/отсутствие жесткого типа эластографии (1а) толстого кишечника и наличие/отсутствие межпетлевого асцита позволяет дифференцировать ФНК и ВЗК с диагностической эффективностью 98,7%.

Методология и методы исследования

Методология основана на теоретических и практических аспектах лучевой диагностики в педиатрии и гастроэнтерологии применительно к обнаружению ВЗК. В ходе работы применялись сравнительно-сопоставительный научный метод, а также частные научные методы – клинические, инструментальные, статистические.

Предмет исследования – ультразвуковая картина толстого кишечника, брыжейки и межпетлевого кишечного пространства брюшной полости. Объект исследования – здоровые дети и дети с клиническими проявлениями патологии кишечника.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом материала (79 обследованных), позволяющим сделать статистически достоверные выводы. Проведен сравнительный анализ с группой пациентов, не имеющих признаков кишечной патологии. В работе четко структурирован первичный материал и применен современный математический аппарат для статистической обработки. Результаты исследования подтверждены цифровыми, табличными выкладками и графическими статистическими иллюстрациями.

Апробация научной работы состоялась на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России 16 марта 2023 г., протокол № 20.

Основные материалы и положения диссертации были доложены на: XVII заседании школы последипломного образования «Избранные вопросы в гастроэнтерологии. Сложный пациент в гастроэнтерологии» в рамках Межтерриториального форума врачей Ростовской области (г. Ростов-на-Дону, 2018); 6-й Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (2019); 31-м Европейском конгрессе по ультразвуковой диагностике (EUROSON–2019, г. Гранада, Испания); VIII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (г. Москва, 2019); XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (г. Красногорск, 2020); Европейском конгрессе по радиологии (ECR–2021, г. Вена, Австрия); VII Съезде специалистов по ультразвуковой диагностике Юга России (г. Геленджик, 2022); Мировом конгрессе по гастроэнтерологии (г. Дубай, ОАЭ, 2022); 21-м Азиатско-Тихоокеанском конгрессе по лучевой диагностике (АОСР–2023, г. Бангкок, Таиланд, 2023).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 12 печатных работ, 2 из них – в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки, получен 1 патент РФ (Патент 2763705С1РФ).

Личный вклад автора в получении результатов

Диссертантом лично проведен анализ научных баз данных по тематике ВЗК у детей: elibrary.ru, Medline/PubMed, ScienceDirect. Автором выполнено УЗИ кишечника у 79 детей, проведена статистическая обработка результатов полу-

ченных данных, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, даны практические рекомендации, опубликованы тезисы и статьи по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в работе, внедрены в практику соматического педиатрического отделения МБУЗ «Городская больница № 20» г. Ростова-на-Дону, гастроэнтерологического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также практикующих гастроэнтерологов медицинского центра «Передовые технологии» (г. Ростов-на-Дону), медицинского центра «Ваш доктор» (г. Шахты).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Она содержит 127 страницы машинописного текста, включает 2 таблицы, 33 рисунка. Библиографический указатель включает 250 источников, из них 106 отечественных и 144 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено на кафедре ультразвуковой диагностики и в клинике ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, в детском соматическом отделении МБУЗ «Городская больница № 20» г. Ростова-на-Дону, ООО «Передовые технологии» г. Ростова-на-Дону в период с 2018 по 2020 гг.

Материалы и методы исследования

При математической обработке данных использован пакет прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Online ROC Curve Calculator (Eng J., 2014). Для оценки характера распределения количественных признаков использован тест Колмогорова–Смирнова. Для сравнений качественных показателей применен точный метод Фишера, количественных – метод Вилкоксона (Гланц С., 1999).

При оценке возможности применения изученных признаков для диагностики ориентировались на методику логистической регрессии и Receiver Operating Characteristic (ROC) анализа (Петри А., Сэбин К., 2015; Eng J., 2014). При этом были оценены показатели площади под кривой, чувствительности (Ч), специфичности (С) и диагностической эффективности (ДЭ). При определении минимального объема выборки, необходимого для получения статистически

достоверных выводов, использован метод D.G. Altman (1982); результат проведенных расчетов – 19 и 24 наблюдения, в нашем исследовании 58 детей с патологией кишечника, что позволяет считать исследование достоверным. Для разработки оптимальной математической модели дифференциальной диагностики ВЗК и ФНК у детей применяли методику множественного дискриминантного анализа (Реброва О.Ю., 2012). Во всех случаях вероятность безошибочного прогноза принимали равной 95%.

Обследовано 79 детей, средний возраст 5,1 лет (95% доверительный интервал (ДИ) 4,5–5,7 лет).

Всем детям иммунофлюоресцентным методом (ИФА) определен уровень фекального кальпротектина; методика использована в нашей работе в качестве референсного. Нормативным уровнем фекального кальпротектина считалось его значение ниже 50 мкг/г; также использованы еще 2 диапазона повышения этого показателя: 50–120 мкг/г (нерезко выраженное повышение) и более 120 мкг/г (значительное повышение). Уровень фекального кальпротектина 120 мкг/г принят нами в качестве оптимального положительного критерия (порог отсечения, cut-off, ОПК) разделения лиц с ФНК и ВЗК.

Все обследованные были разделены на четыре подгруппы. В 1-ю подгруппу был включен 21 здоровый ребенок с отсутствием жалоб и клинических признаков патологии ЖКТ, средний возраст 5,4 лет (95% ДИ 4,1–6,6 лет). При исследовании фекального кальпротектина в 1-й подгруппе у всех пациентов значения показателя были менее 50 мкг/г (среднее значение 28,0 мкг/г (95% ДИ 22,3–33,8 мкг/г)).

Кроме здоровых детей в исследование было включено 58 детей старше 2-х лет с клинической картиной поражения толстого кишечника: нарушения стула в виде запоров, абдоминальных нестойких болей, выраженного метеоризма, без гематохезии и УЗ признаков ригидной трубки. Все пациенты впервые обратились к гастроэнтерологу без предварительного диагноза ВЗК, при этом в выборку не включались дети с подозрением на острую кишечную инфекцию и хирургическую патологию.

После проведения исследования фекального кальпротектина, в зависимости от его уровня, 58 детей были распределены на три подгруппы.

Во 2-ю подгруппу вошло 25 детей с уровнем фекального кальпротектина менее 50 мкг/г (среднее значение 22,5 мкг/г (95% ДИ 18,0–26,9 мкг/г)); средний

возраст составил 4,2 года (95% ДИ 3,5–4,8 лет). В этой подгруппе у детей преобладали клинические проявления функциональной патологии.

3-я подгруппа – 24 ребенка (средний возраст 4,4 года (95% ДИ 3,4–5,5 лет) с умеренным повышением фекального кальпротектина (50–120 мкг/г; среднее значение 75,4 мкг/г (95% ДИ 69,6–81,2 мкг/г)). Клиническая картина соответствовала функциональной/пограничной патологии кишечника.

В 4-ю подгруппу вошло 9 детей (средний возраст 9,0 лет (95% ДИ 8,1–9,8 лет)) с уровнем фекального кальпротектина более 120 мкг/г (среднее значение 148,6 мкг/г (95% ДИ 129,6–167,6 мкг/г)). Всем детям этой подгруппы была проведена колоноскопия, которая выявила наличие эндоскопических маркеров распространенного эрозивно-язвенного колита либо сегментарного эрозивно-язвенного поражения толстой кишки (признаки ВЗК).

Всем детям выполнено УЗИ кишечника с компрессионной эластографией на аппарате «Philips IU 22». УЗИ кишечника выполнялось конвексным датчиком (частотой 4–9 МГц) в положении лежа на спине и в вертикальном положении с целью определения специфичности хода кишечной трубки и выявления участков толстого кишечника, подозрительных на наличие патологических изменений. Затем в положении лежа на спине линейным датчиком (частотой 5–12 МГц) прицельно осуществлялся основной этап исследования.

В ходе изучения кишечной трубки применялись: а) В-шкала, б) ЦДК и в) компрессионная эластография в режиме реального времени (RTE-Real-Time Tissue Elastography); при этом осуществлялась оценка изменений по следующим градациям признаков:

1) толщина стенки толстого кишечника (неизменная стенка – до 3 мм / утолщение – 3 мм и более);

2) слоистость стенки толстого кишечника (нормальная слоистость (пяти-слойная стенка) / незначительные изменения / значительные изменения);

3) наличие гиперплазированных (размером более 10 мм) мезентериальных лимфоузлов (не лоцируются / лоцируются);

4) наличие межпетлевого асцита (нет / есть);

5) данные ЦДК с использованием модифицированной классификации В. Limberg (1999) (отсутствие цветных локусов / единичные локусы / множественные локусы);

б) данные компрессионной эластографии с оценкой по классификации R.F. Navre et al. (2014) в модификации А. Giannetti et al. (2014 и 2017) (1b тип –

мягко-эластичный (норма) / 2ab тип – жестко-эластичный (умеренное отклонение от нормы) / 1a тип – жесткий тип (патология)).

Результаты исследования

В ходе реализации 1-й и 2-й задач исследования изучена ультразвуковая картина толстого кишечника (данные серой шкалы, ЦДК, компрессионной эластографии) у детей 4-х подгрупп.

Данные о распределении градаций признака «толщина стенки толстого кишечника» у детей 4-х подгрупп и ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) представлены на рисунке 1.

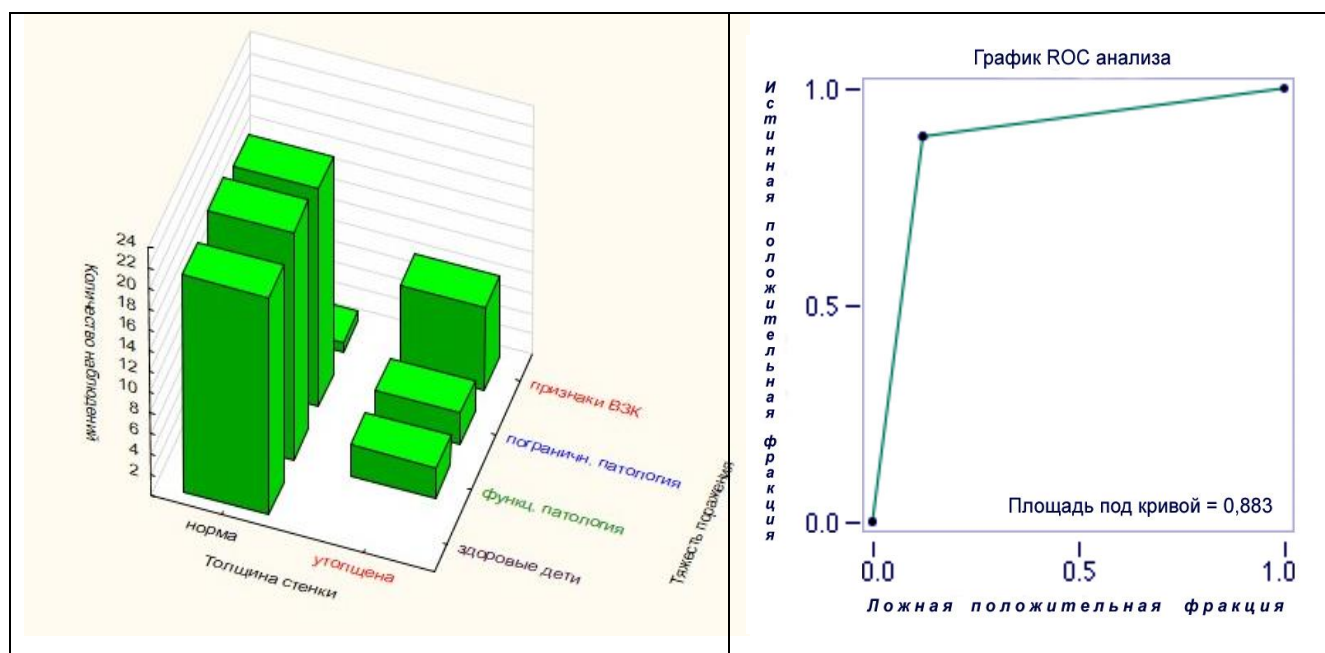


Рисунок 1 – Распределение градаций признака «толщина стенки толстого кишечника» у детей 4-х подгрупп (диаграмма слева) и кривая ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) (график справа)

Примечание: попарное сравнение показателей в подгруппах: $p_{1-2}=0,2391$; $p_{1-3}=0,2364$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-3}=1,0$; $p_{2-4}<0,0001$; $p_{3-4}<0,0001$. При сравнении суммарно 2-й + 3-й подгрупп с 4-й подгруппой $p_{(2+3)-4}<0,0001$

Как видно из рисунка 1, с повышением уровня фекального кальпротектина частота выявления утолщения стенки толстого кишечника растет. Так, у здоровых детей толщина стенки толстого кишечника во всех случаях нормальная, а у детей 2-й, 3-й и 4-й подгруппы утолщение стенки наблюдается в 12,0%, 12,5% и 88,8% случаев, соответственно.

В такой ситуации показатель «площадь под кривой» (ППК) изучаемого признака при дифференциальной диагностике ФНК и ВЗК составляет 0,883.

Данные о распределении градаций признака «слоистость стенки толстого кишечника» у детей 4-х подгрупп и ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) представлены на рисунке 2.

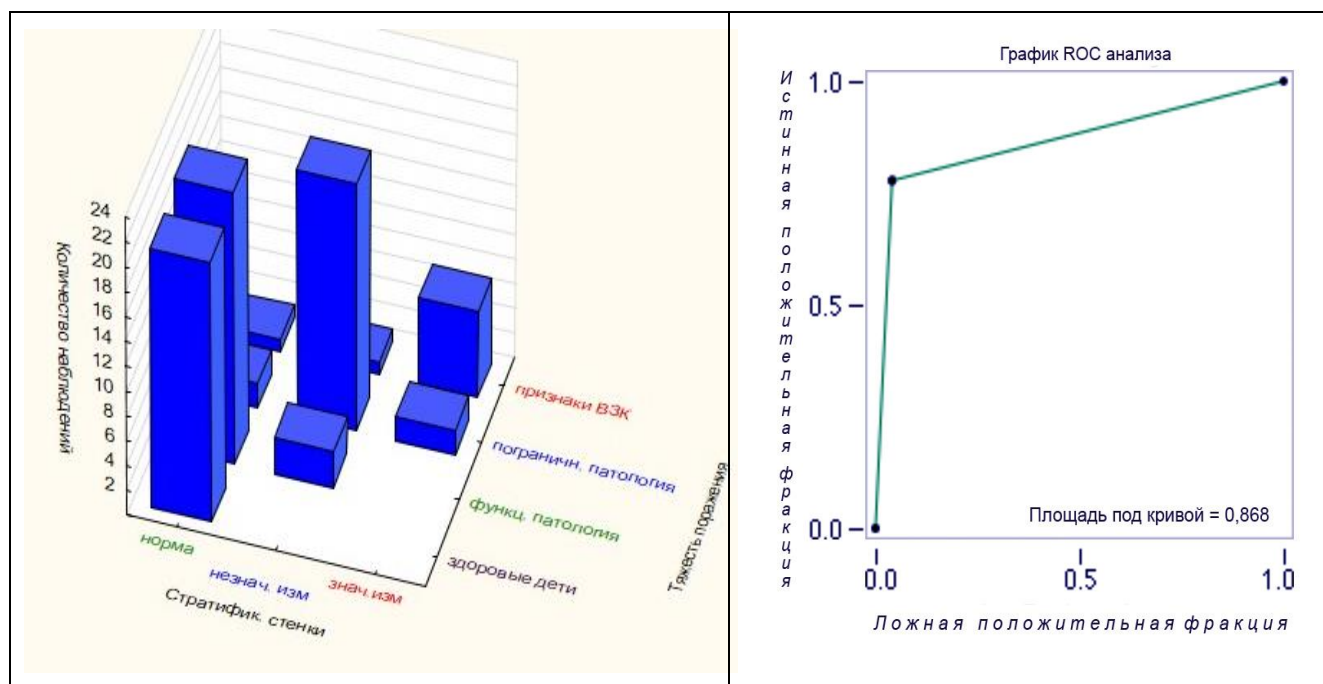


Рисунок 2 – Распределение градаций признака «слоистость стенки толстого кишечника» у детей 4-х подгрупп (диаграмма слева) и кривая ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) и сопоставление данных в формате «значительные изменения слоистости» / «норма + незначительные изменения» (график справа)

Примечание: при попарном сравнении подгрупп по показателю норма / (незнач. изм. + знач. изм.): $p_{1-2}=0,2391$; $p_{1-3}<0,0001$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-3}<0,0001$; $p_{3-4}=0,0001$; $p_{3-4}=1,0$. При сравнении суммарно 2-й + 3-й подгрупп с 4-й подгруппой по показателю (норма + незнач. изм.) / знач. изм. $p_{(2+3)-4}=0,0003$

Как видно из рисунка 2, у здоровых детей слоистость стенки толстого кишечника не изменена в 100% случаев, а у детей 2-й, 3-й и 4-й подгрупп – в 88,0%, 12,0% и 11,1% случаев, соответственно. При этом показатель ППК – «площадь под кривой» при ROC анализе в сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й по критерию «значительные изменения слоистости» / (нормальная слоистость + незначительные изменения) составил 0,868.

Данные о распределении градаций признака «увеличение мезентериальных лимфоузлов» у детей 4-х подгрупп и ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) представлены на рисунке 3.

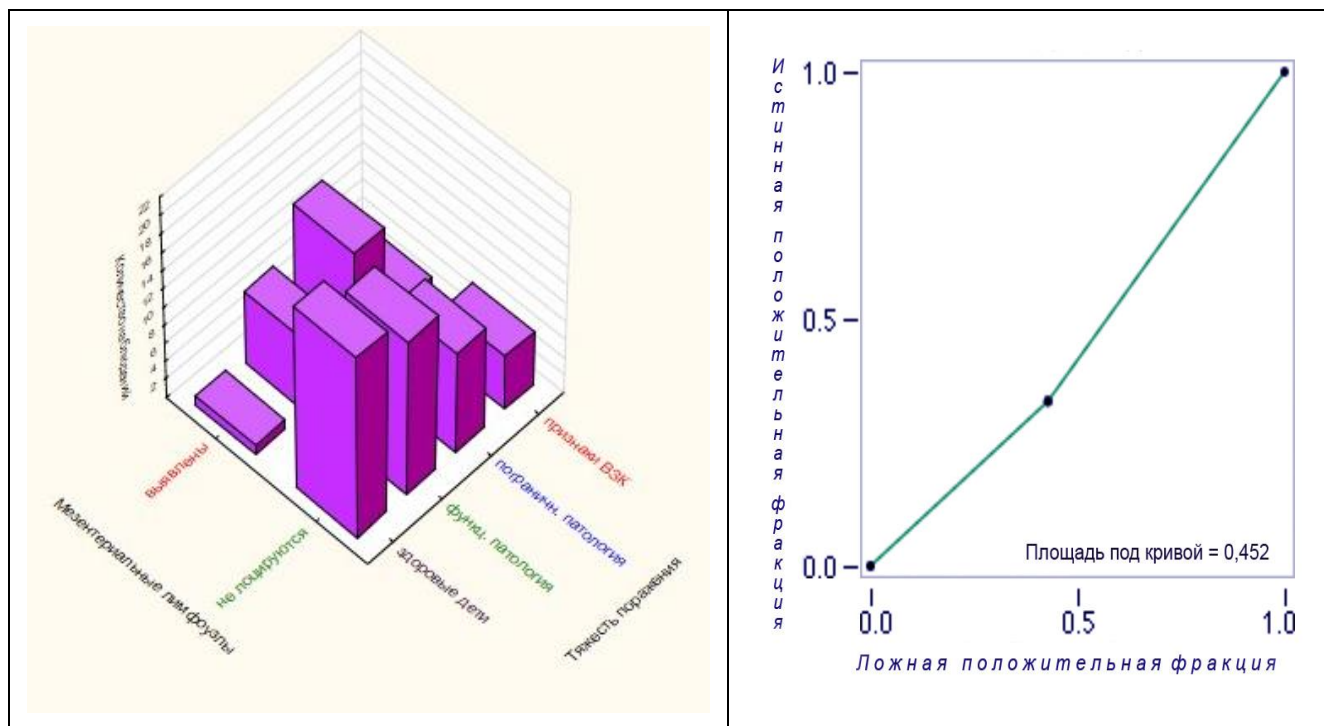


Рисунок 3 – Распределение градаций признака «увеличение мезентериальных лимфоузлов» у детей 4-х подгрупп (диаграмма слева) и кривая ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) (график справа)

Примечание: попарное сравнение показателей в подгруппах: $p_{1-2}=0,0274$; $p_{1-3}=0,0004$; $p_{1-4}=0,0690$; $p_{2-3}=0,1536$; $p_{2-4}=1,0$; $p_{3-4}=0,4384$. При сравнении суммарно 2-й + 3-й подгрупп с 4-й подгруппой $p_{(2+3)-4}=0,4614$

Представленные на рисунке 3 данные указывают на то, что увеличенные лимфоузлы могут лоцироваться во всех подгруппах детей. В 1-й подгруппе увеличенные мезентериальные лимфоузлы выявляются в 4,7% случаев, во 2-й – в 32%, в 3-й – в 54,2%, а в 4-й – в 33,3% случаев. Результаты ROC анализа дают низкое значение показателя ППК (0,452).

Таким образом, УЗ признак «увеличение мезентериальных лимфоузлов» оказывается малозначимым для выявления ВЗК.

Данные о распределении градаций признака «наличие межпетлевого асцита» среди подгрупп детей и данные ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) представлены на рисунке 4.

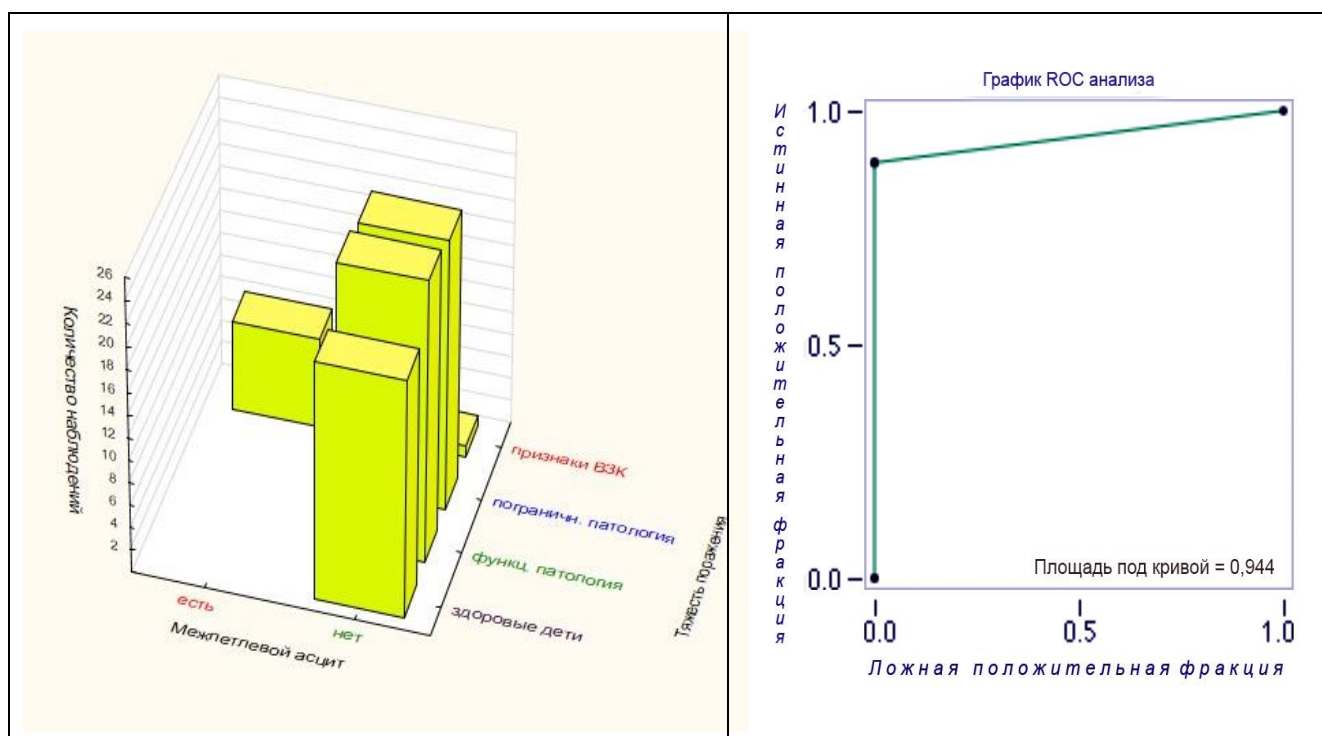


Рисунок 4 – Распределение градаций признака «наличие межпеченочного асцита» у детей 4-х подгрупп (диаграмма слева) и кривая ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) (график справа)

Примечание: попарное сравнение показателей в подгруппах: $p_{1-2}=1,000$; $p_{1-3}=1,000$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-3}=1,000$; $p_{2-4}<0,0001$; $p_{3-4}<0,0001$. При сравнении суммарно 2-й + 3-й подгрупп с 4-й подгруппой $p_{(2+3)-4}<0,0001$

Как видно из рисунка 4, в 1-й подгруппе (здоровые дети) и у детей с функциональной патологией (2-я и 3-я подгруппы) межпеченочный асцит обнаружить не удастся ни в одном из случаев. Напротив, у детей с подозрением на ВЗК (4-я подгруппа) межпеченочный асцит выявляется в 88,9% случаев. Поэтому и значение ППК при проведении ROC анализа с целью оценки информативности признака в выделении детей с ВЗК оказалось высоким (0,944).

Анализ распределения градаций признака «цветовое доплеровское картирование» у детей сравниваемых подгрупп и график ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) и сопоставлении данных в виде: (отсутствие локусов + единичные локусы) / множественные локусы представлен на рисунке 5.

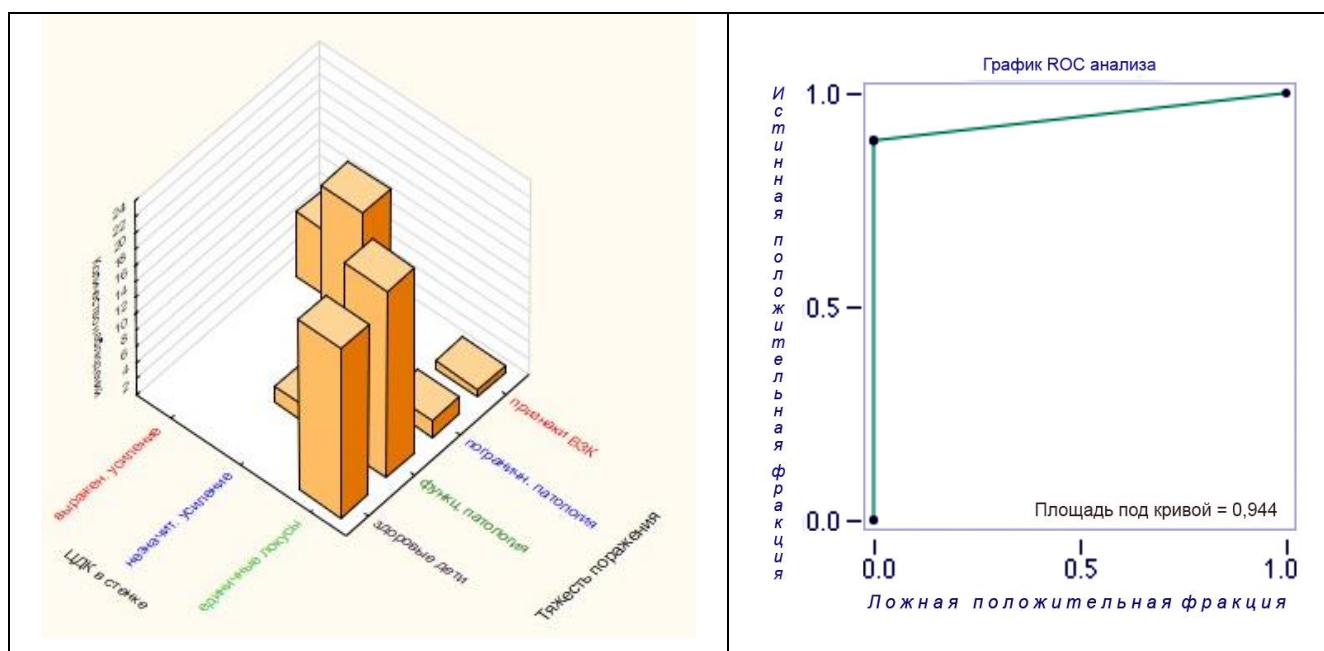


Рисунок 5 – Распределение градаций признака «цветовое доплеровское картирование» у детей 4-х подгрупп (диаграмма слева) и кривая ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) и сопоставление данных в виде «отсутствие локусов + единичные локусы» / «множественные локусы» (график справа)

Примечание: при попарном сравнении подгрупп по показателю: отсутствие локусов / (единичные локусы + множественные локусы): $p_{1-2}=0,4928$; $p_{1-3}<0,0001$; $p_{1-4}=0,0001$; $p_{2-3}<0,0001$; $p_{3-4}<0,0001$; $p_{3-4}=1,0$. При сравнении суммарно (2-я + 3-я подгруппа) с 4-й подгруппой по показателю (отсутствие локусов + единичные локусы)/множ. локусы: $p_{(2+3)-4}<0,0001$

У здоровых детей признаков усиления кровотока в кишечной стенке не отмечалось. Во 2-й подгруппе в 8,0% случаев можно обнаружить начальные признаки усиления кровотока, в 3-й подгруппе такое усиление кровотока выявляется уже в 91,7% случаев. В 4-й подгруппе, в отличие от всех остальных подгрупп, в 88,9% наблюдений выявляется явное значительное усиление кровотока. При проведении ROC анализа и оценке информативности признака в выявлении детей с ВЗК показатель ППК оказался высоким (0,944).

Распределение градаций УЗ признака «компрессионной эластографии стенки толстого кишечника» в подгруппах обследованных детей и график ROC анализа показателя в подгруппах (2-я + 3-я подгруппы) / 4-я подгруппа в формате типов картирования 1a / (1b + 2ba) показаны на рисунке 6.

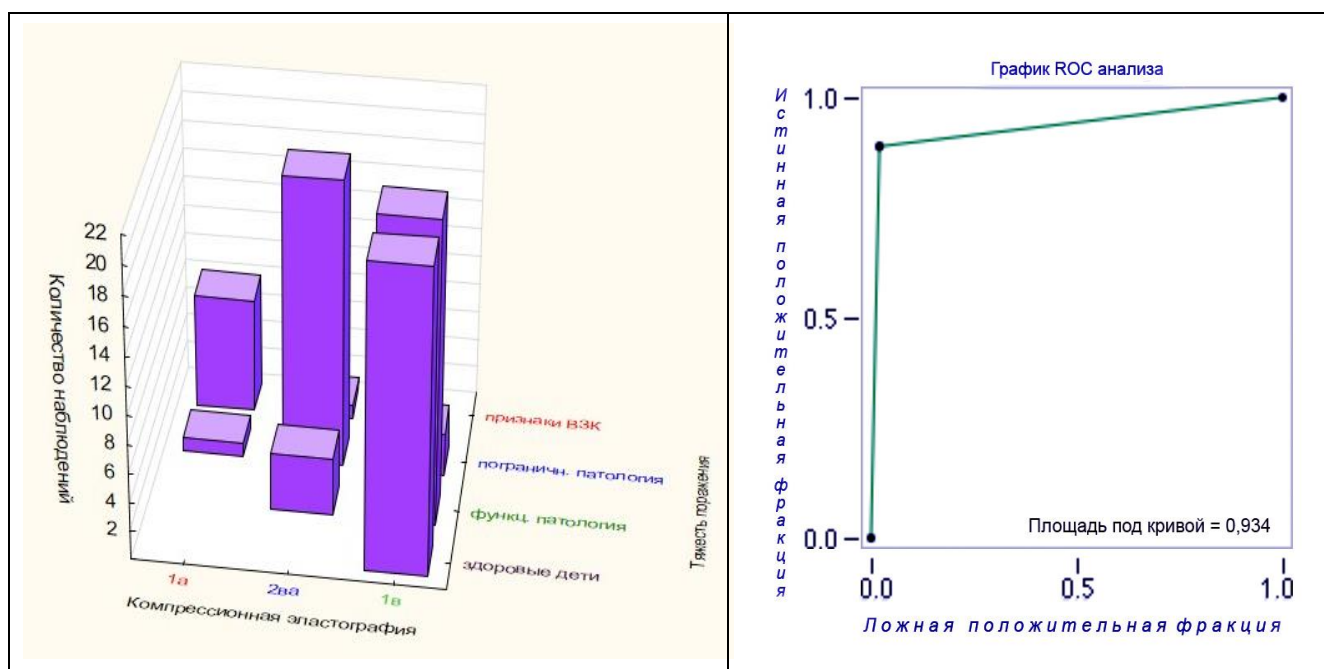


Рисунок 6 – Распределение градаций признака «компрессионной эластографии стенки толстого кишечника» у детей 4-х подгрупп (диаграмма слева) и кривая ROC анализа (при сравнении 4-й подгруппы с объединенной 2-й и 3-й) и сопоставление данных картирования в виде 1а / (1b + 2ba) (график справа)

Примечание: при сопоставлении подгрупп детей и сравнении показателей 1b/(1a + 2ba) уровень достоверности различий следующий: $p_{1-2}=0,1142$; $p_{1-3}<0,0001$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-3}<0,0001$; $p_{2-4}<0,0001$; $p_{3-4}<0,0001$. При сравнении суммарно (2-я + 3-я подгруппы) с 4-й подгруппой по показателю 1а / (1b + 2ba): $p_{(2+3)-4}<0,0001$

Проведя анализ данных, отображенных на рисунке 6, можно сделать заключение: у здоровых детей всегда обнаруживается 1b тип картирования стенки толстого кишечника; у детей 2-й подгруппы преобладает 1b тип, но в 16,0% случаев появляется 2ab тип (умеренное повышение жесткости – жестко-эластичный тип), у детей 3-й подгруппы частота обнаружения 2ab типа резко возрастает (83,3%), а в 4,1% случаев появляется 1a тип (жесткий тип). В то же время у детей 4-й подгруппы в большинстве случаев (88,9%) обнаруживается жесткий тип картирования кишечной стенки (1a). При проведении ROC анализа с целью оценки диагностической значимости изучаемого признака в выявлении детей с ВЗК показатель ППК оказался высоким (0,934).

В суммарном виде сведения о диагностическом значении шести ультразвуковых признаков в выделении лиц с ВЗК приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Площадь под кривой, чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность изученных ультразвуковых признаков в выявлении детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Ультразвуковые признаки	Статистические данные				
	ППК	Ч, %	С, %	ДЭ, %	р
Утолщение стенки толстого кишечника	0,883	88,9	87,8	87,9	<0,0001
Слоистость стенки толстого кишечника	0,868	77,8	95,9	93,1	<0,0001
Межпетлевой асцит	0,944	88,9	100,0	98,3	<0,0001
Усиление кровотока в стенке толстого кишечника	0,944	88,9	100,0	98,3	<0,0001
1А тип эластографии (синий-жесткий тип)	0,934	88,9	97,9	96,5	<0,0001
Увеличенные мезентериальные лимфоузлы	0,452	33,3	57,1	53,4	0,591

Примечание: ППК – площадь под кривой ROC анализа; Ч – чувствительность; С – специфичность; ДЭ – диагностическая эффективность.

При анализе данных таблицы 1 можно прийти к следующему заключению: пять признаков (утолщение, слоистость, усиление кровотока, эластографическая картина жесткого типа толстого кишечника, межпетлевой асцит) могут быть эффективно использованы для дифференциальной диагностики функциональных нарушений и воспалительных заболеваний толстого кишечника. Признак «увеличенные мезентериальные лимфоузлы» малоинформативен в выявлении ВЗК. В то же время он имеет существенное значение в диагностике функциональной патологии (такие пациенты требуют дальнейшего дообследования для уточнения характера мезоденита с целью исключения аллергической настроенности организма или другой сопутствующей патологии с признаками реактивного состояния лимфоидной ткани).

Для проведения дифференциальной диагностики функциональных нарушений с воспалительными заболеваниями толстого кишечника можно использовать простой перебор, один за другим, высокоинформативных ультразвуковых признаков. Однако более рациональным является разработка математической модели диагностики ВЗК.

Нами оценена возможность сочетанного применения изученных ультразвуковых признаков для повышения точности диагноза ВЗК. Использована методика множественного дискриминантного анализа (при использовании стандартной процедуры расчета) (Реброва О.Ю., 2002). Было проанализировано 22 различных диагностических модели (с применением одного, двух или нескольких ультразвуковых признаков). При этом градации качественных альтернативных или порядковых признаков обозначались в виде цифр (0, 1, 2 и т.д.).

Проведенный анализ позволил выделить оптимальную диагностическую модель выявления ВЗК на основе оценки УЗ признаков. Она включает всего 2 признака (межпетлевой асцит и данные компрессионной эластографии), но при этом значение лямбда Уилкса составляет всего 0,124, ДЭ достигает 98,7%, а величина ложноотрицательных ошибок составляет всего 1 случай из 9 (с верифицированным при колоноскопии ВЗК). Расчет диагностических значений (меток) для двух состояний (нет ВЗК или есть ВЗК) с укрупнением градаций признака компрессионной эластографии (1 – нет категории 1а, 2 – есть категория 1а) и присвоением градациям признака межпетлевого асцита цифровых значений (1 – нет асцита, 2 – есть асцит) по оптимальной модели осуществляется следующим образом:

$$\text{Нет ВЗК} = 1,1 \times \text{КЭ} + 85,5 \times \text{МА} - 43,4.$$

$$\text{Есть ВЗК} = 0,0 \times \text{КЭ} + 163,6 \times \text{МА} - 156,7.$$

Конкретный пациент должен быть отнесен к той категории, для которой рассчитанное классификационное значение является максимальным.

Именно эта простая в выполнении, но эффективная по своим диагностическим возможностям модель и может быть рекомендована для применения в практическом здравоохранении.

Пример расчета у ребенка № 2

$$\text{Нет ВЗК} = 1,1 \times 1,0 + 85,5 \times 1,0 - 43,4 = 1,1 + 85,5 - 43,4 = 43,3.$$

$$\text{Есть ВЗК} = 0,0 \times 1,0 + 163,6 \times 1,0 - 156,7 = 0 + 163,6 - 156,7 = 6,9.$$

Результат: ребенок должен быть отнесен к категории «нет ВЗК».

Пример расчета у ребенка № 23

$$\text{Нет ВЗК} = 1,1 \times 2,0 + 85,5 \times 2,0 - 43,4 = 2,2 + 171,0 - 43,4 = 129,8.$$

$$\text{Есть ВЗК} = 0,0 \times 2,0 + 163,6 \times 2,0 - 156,7 = 0 + 327,2 - 156,7 = 216,2.$$

Результат: ребенок должен быть отнесен к категории «есть ВЗК».

На основании полученных данных был разработан алгоритм диагностической маршрутизации детей с признаками кишечной патологии в зависимости от выявленной характерной скрининг-ультразвуковой картины (Рисунок 7).

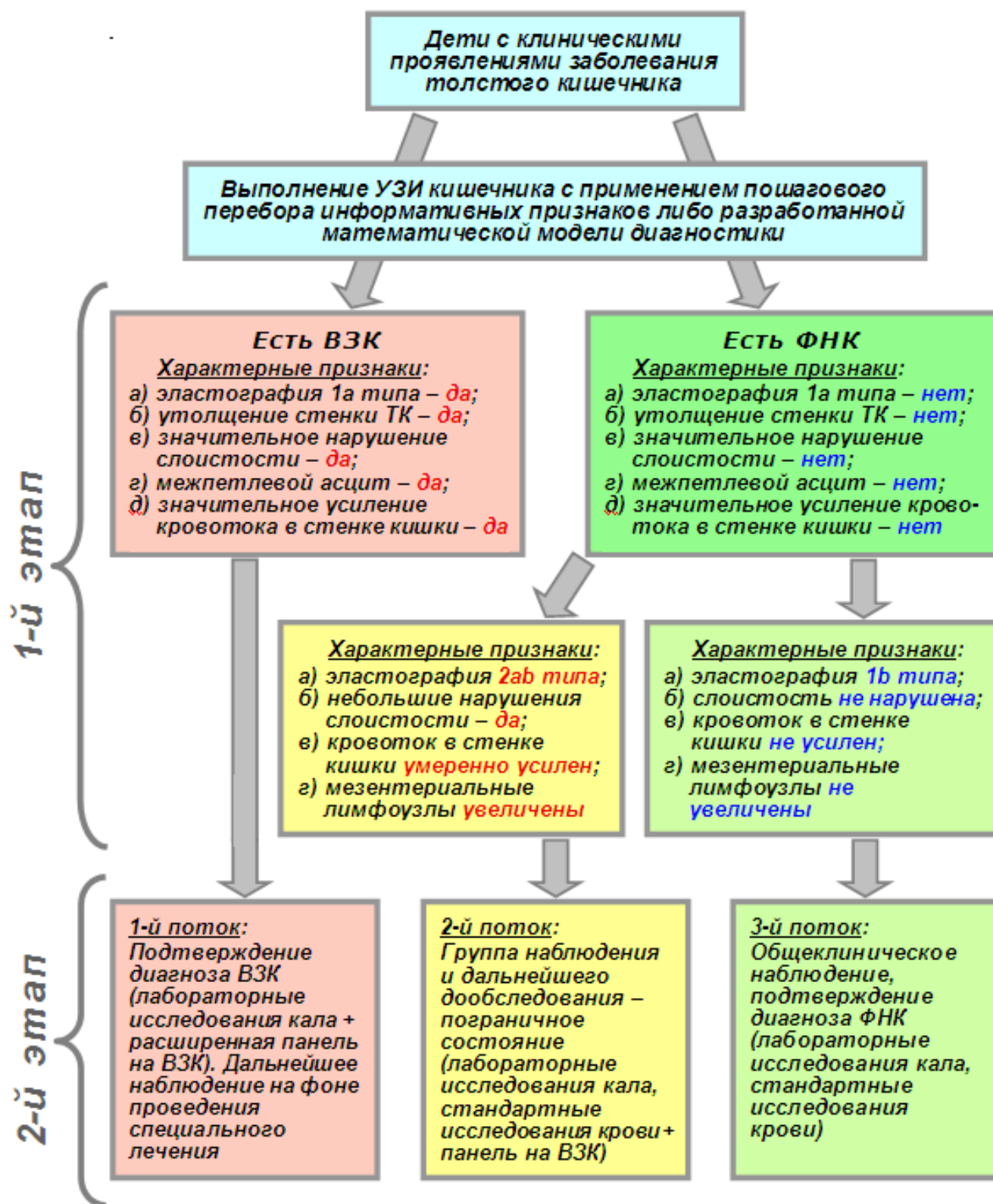


Рисунок 7 – Алгоритм диагностической маршрутизации детей с признаками кишечной патологии

Алгоритм включает в себя два этапа:

1-й этап – разделение детей с патологией кишечника на две группы (ВЗК или ФНК) с помощью последовательного перебора информативных УЗ признаков либо с использованием разработанной нами математической модели диагностики.

2-й этап – разделение потоков маршрутизации для пациентов:

1-й поток составляют пациенты с УЗ признаками ВЗК. Для подтверждения диагноза осуществляются лабораторные исследования кала и крови, а также определение фекального кальпротектина количественным методом + расширенная панель на ВЗК (ANCA, p-ASKA); колоноскопия.

2-й поток составляют пациенты с УЗ признаками ФНК, для подтверждения диагноза также осуществляются лабораторные исследования кала, стандартные исследования крови и определение ФК качественным методом.

3-й поток составляют пациенты с УЗ признаками пограничного состояния, требующие клинико-лабораторного наблюдения; для уточнения диагноза им также проводятся лабораторные исследования кала, стандартные исследования крови, биохимический анализ крови, исследование СРБ и фекальный кальпротектин качественным/количественным методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗИ кишечника с применением компрессионной эластографии – высокоинформативный метод исследования, который позволяет улучшить и упростить диагностику ВЗК у детей.

Комплексное применение УЗИ толстого кишечника позволило выделить подгруппу пациентов с признаками «пограничной» патологии стенки, которым необходимо динамическое наблюдение и углубленное обследование. В ходе работы выяснено, что не все изучаемые ультразвуковые признаки имеют диагностическую ценность в выявлении ВЗК. Так, признак увеличения мезентериальных лимфоузлов чаще является признаком реактивного состояния лимфоидной ткани различной этиологии.

На основании анализа полученных данных разработана эффективная и безопасная математическая методика дифференциальной диагностики функциональных нарушений и воспалительных заболеваний толстого кишечника у детей, которая может быть рекомендована для применения в практическом здравоохранении.

Комплексное применение УЗИ кишечника в сочетании с компрессионной эластографией, как нам представляется, позволит уменьшить количество колоноскопий и других инвазивных методов исследования для проведения дифференциальной диагностики ВЗК и функциональных нарушений толстого кишечника у детей.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное изучение ультразвуковой картины стенки толстого кишечника с применением компрессионной эластографии является высокоинформативным методом диагностики патологии толстого кишечника детей с ФНК и ВЗК.

2. Продемонстрирована высокая диагностическая значимость ультразвуковых признаков: толщина стенки толстого кишечника более 3 мм (ППК = 0,883), значительные изменения слоистости стенки (ППК = 0,868), наличие межпетлевого асцита (ППК = 0,944), множественные локусы кровотока в кишечной стенке при ЦДК (ППК = 0,944), 1а эластографический тип картирования стенки (ППК = 0,934) в разделении детей с ВЗК и ФНК.

3. Разработана оптимальная математическая модель дифференциальной диагностики ВЗК и ФНК у детей с помощью сочетанной оценки ультразвукового показателя серой шкалы (признаки межпетлевого асцита) и компрессионной эластографии (картирование 1а типа стенки толстого кишечника) с ДЭ = 98,7%.

4. Предложен алгоритм диагностической маршрутизации детей с признаками кишечной патологии в зависимости от выявленной ультразвуковой картины.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном обращении к педиатру/детскому гастроэнтерологу ребенка с клиническими признаками кишечной патологии целесообразно включать в план обследования скрининг УЗИ кишечника с использованием компрессионной эластографии.

2. В случае выявления при УЗИ кишечника следующих признаков: толщина стенки толстого кишечника 3 мм и более, значительные изменения слоистости стенки толстого кишечника, наличие межпетлевого асцита, множественные

локусы кровотока в стенке при ЦДК, 1а эластографический тип картирования – следует предполагать наличие у ребенка ВЗК.

3. При применении математической модели дифференцировки ФНК с ВЗК целесообразно оценить всего два ультразвуковых признака: наличие/отсутствие межпетлевого асцита и наличие/отсутствие картирования стенки толстого кишечника 1а типа при компрессионной эластографии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предложенные математическая модель дифференциальной диагностики ВЗК и ФНК, а также схема диагностической маршрутизации детей с признаками кишечной патологии в зависимости от выявленной ультразвуковой картины требуют валидации на большем контингенте обследованных.

Целесообразно изучить диагностическую значимость показателей эластографии сдвиговой волной в выявлении ВЗК и дифференциальной диагностике с ФНК.

Научный и практический интерес вызывает изучение возможности использования у детей с патологией кишечника ультразвуковых контрастов при проведении УЗИ кишечника.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Каркошка, Т.А. Ультразвуковое исследование кишечника: мифы и реальность / Т.А. Каркошка, А.А. Яковлев, Г.Н. Тарасова и соавт. // Материалы V Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 4. – С. 94.

2. Каркошка, Т.А. Возможности эластографии в выявлении воспалительных заболеваний кишечника у детей / Т.А. Каркошка, Н.Ю. Неласов, А.А. Яковлев и соавт. / Материалы VI Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 3. – С. 16.

3. Каркошка, Т.А. Возможности ультрасонографической эластографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / Т.А. Каркошка, Н.Ю. Неласов, М.В. Бухтоярова / Материалы 6-й Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2019. – С. 81–83.

4. Karkoshka, T. Ultrasonography in diagnosis of inflammatory bowel disease in children / N. Nelasov, T. Karkoshka, E. Kreneva et al. // 31st Congress of the EFSUMB. – Spain, 2019. – Abstract # 156.

5. Каркошка, Т.А. Ультразвуковая эластография в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / Т.А. Каркошка, Н.Ю. Неласов, А.А. Яковлев и соавт. // Материалы VIII съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 2. – С. 37–38.

6. Каркошка, Т.А. Возможности комплексного ультразвукового исследования кишечника у детей с хроническим ВЗК / Т.А. Каркошка, Н.Ю. Неласов, М.В. Бухтоярова / Материалы 7-й Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2020. – С. 8–9.

7. Каркошка, Т.А. Способ ультразвуковой диагностики ВЗК в острый период у детей с помощью компрессионной эластографии / Т.А. Каркошка, Н.Ю. Неласов, А.А. Яковлев и соавт. / Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. Радиология. – Красногорск, 2020. – С. 150.

8. Каркошка, Т.А. Анализ диагностической значимости ультразвуковых признаков в выявлении воспалительных заболеваний толстого кишечника у детей / Т.А. Каркошка, Н.Ю. Неласов, А.А. Яковлев и соавт. // **Международный научно-исследовательский журнал.** – 2021. – № 1 (103). – Ч. 3. – С. 37–42.

9. Каркошка, Т.А. Роль ультразвукового и других визуализирующих диагностических методов в выявлении воспалительных заболеваний кишечника у детей / Т.А. Каркошка, Н.Ю. Неласов // **Международный научно-исследовательский журнал.** – 2021. – № 3 (105). Ч. 2. – С. 86–91.

10. Karkoshka, T. Analysis of compression real-time strain elastography efficacy in differentiation of functional and inflammatory colonic diseases in children / E. Palenaja, N. Nelasov, T. Karkoshka et al. // European Congress of Radiology ECR. 3–7 March 2021. Vienna. Book of Abstracts. Insights into Imaging. – 2021. – Vol. 12, № 75. – P. 123.

11. Karkoshka, T. Sonographic compression real-time strain elastography in differentiation of functional and inflammatory colonic diseases in children. / N. Nelasov, A. Berkovski, T. Karkoshka et al. / World Congress of Gastroenterology. – Dubai, 2022. – P. 190.

12. Karkoshka T. Can sonographic compression strain elastography help to discriminate functional and inflammatory colonic diseases in children in acute stage of disease? / N. Nelasov, M. Morgunov, S. Maltsev, A. Palenyy / 21-st AOCR & 59 RST-RCRT Congress. – Bangkok, Thailand, 2023. – S. 197.

13. Каркошка, Т.А. Способ дифференциальной диагностики хронических воспалительных заболеваний и другой патологии кишечника в детском возрасте: Патент 2763705С1 РФ / Н.Ю. Неласов, Т.А. Каркошка, М.Н. Моргунов и соавт. // заявл. 26.01.21; опубл. 30.12.21 // Бюл. «Изобретения. Полезные модели» – 2022. – № 1. – С. 1–10.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ДИ – доверительный интервал

ДЭ – диагностическая эффективность

ИФА – иммунофлюоресцентный метод

ППК – площадь под кривой

С – специфичность

СРБ – С-реактивный белок

УЗ – ультразвуковой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – фекальный кальпротектин

ФНК – функциональные нарушения кишечника

ЦДК – цветное доплеровское картирование

Ч – чувствительность