

## Сучасні можливості вивчення ехографічних проявів хвороби Вільсона у дітей

І.М. Дикан<sup>1</sup>, Б.А.Тарасюк<sup>1</sup>,  
І.С. Лук'янова<sup>2</sup>, В.Ф. Коробко<sup>1</sup>,  
В.В. Солодуценко<sup>1</sup>, І.В. Андрущенко<sup>1</sup>

ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»<sup>1</sup>, м. Київ  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»<sup>2</sup>, м. Київ

Хвороба Вільсона (ХВ) є захворюванням з аутосомно-рецесивним типом успадкування, при якому мідь накопичується у тканинах організму. Захворювання названо на честь лікаря-невролога Самуеля Александра Кіннієра Вільсона (1878-1937), який описав клінічні прояви хвороби. У дитини ХВ може розвинути лише у тому випадку, коли вона успадкує ген хвороби від обох батьків. Причиною захворювання є мутація у гені протеїну *ATP7B*, що транспортує катіони міді. Відомо, що мідь всмоктується з шлунково-кишкового тракту та поступає до печінки. У гепатоцитах білок *ATP7B* зв'язує мідь з церулоплазміном (білок, який виводить мідь) і вивільняє його у кров, а також видаляє надлишок міді з жовчю. Обидві функції *ATP7B* порушуються при ХВ. Мідь накопичується у тканині печінки, церулоплазмін продовжує виділятися, але з нестачею міді (апоцерулоплазмін) швидко руйнується у кров'яному руслі. Коли міді у печінці стає більше, ніж білків, що її зв'язують, відбувається їх окисне пошкодження. Це призводить до запалення печінки, її фіброзу, а відтак – до формування цирозу. Також з печінки у кров'яне русло виділяється мідь, незв'язана з церулоплазміном. Ця вільна мідь осідає по всьому організму, окрім печінки, у нирках, очах (відкладення міді в десцеметовій мембрані ока призводить до формування кільця Кейзера-Флейшера) (рис.1) та головному мозку.

На вираженість клінічних проявів хвороби, як показали останні дослідження, впливає нещодавно описана генна мутація (HSD17B13: TA), яка обумовлює більш легкий перебіг ХВ, в той час як її відсутність пов'язана з найбільш важкими формами ХВ (блискавична форма) [4]. Частота, з якою ХВ

визначається у світі у різних регіонах, складає у середньому 1:30 000–1:100 000 [6].

Гепалентикулярна дегенерація (ХВ) починається у дитячому або молодому віці і характеризується хронічним прогресивним перебігом. У багатьох випадках появи симптомів ураження нервової системи передують вісцеральні розлади у вигляді порушення роботи печінки і шлунково-кишкових розладів (жовтяниця, біль у правому підбер'ї, диспептичні явища) та веде до івалідізації [1].

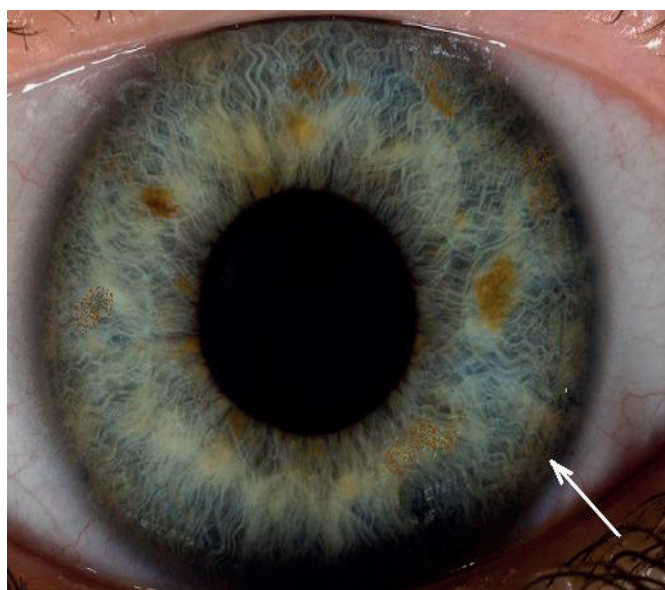


Рис. 1. Кільце Кейзера-Флейшера у дитини 13 років.

В педіатричній практиці основною інструментальною методикою діагностики у цієї категорії хворих є ультразвукове дослідження (УЗД). Неінвазивність, невелика вартість та значна інформативність УЗД обумовлює його широке застосування. Загально відомо, що УЗД дозволяє де-

тально вивчати структуру та васкуляризацію паренхіматозних органів, фіксувати наявність асцитичної рідини в черевній порожнині. Завдяки сучасним цифровим технологіям розширились можливості у візуалізації дрібних/тонких змін структури органів та у проведенні їх детального аналізу [3].

**Метою** цього дослідження є аналіз ехографічної структури печінки у дітей з хворобою Вільсона для визначення характерних акустичних змін у паренхімі, що мають вирішальне значення в плані диференційної діагностики та динамічного спостереження за лікуванням при дифузних захворюваннях.

## Матеріал та методи дослідження

У дослідження включено 36 дітей з ХВ. З них 24 хлопчики та 12 дівчаток віком від 5 до 18 років, яким на основі клінічних проявів, результатів клініко-лабораторного та гістологічного дослідження біоптату печінки (6 пацієнтів) було встановлено діагноз хвороби Вільсона (табл. 1).

### Таблиця 1.

**Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з ХВ.**

| Симптом   | Абс. % проявів |
|---|----------------|
| Гепатомегалія   | 36 (100)       |
| Спленомегалія   | 14 (38.8)      |
| Гіпербілірубінемія  | 8 (22,2)       |
| Синдром цитолізу (підвищена показників АЛТ та АСТ)                | 33 (91.7)      |
| Гіпоальбумінемія  | 7 (19.4)       |
| Зниження рівня церулоплазміну (норма 22,0–61,1 мг/дл)             | 25 (69.4)      |
| Підвищення добової екскреції міді у сечі (норма — 0.002-0.08мг/л) | 13 (36.1)      |
| Кільце Кайзера-Флейшера   | 12 (33.3)      |

Причому у 4 пацієнтів були прояви гострої печінкової недостатності. Всі пацієнти були оглянуті окулістом з використан-

ням щілинної лампи для визначення наявності кристалів міді у рогівці ока (кільце Кайзера-Флейшера рис. 1), а також дитячим психоневрологом (наявність ураження центральної нервової системи) [1]. Контрольна група представлена 19 пацієнтами без клініко-лабораторних ознак ураження печінки у віці від 5 до 13 років.

Усім дітям проводилося УЗД органів черевної порожнини за допомогою діагностичної системи експертного класу Toshiba Aplio 500 (конвексний датчик з частотою 5 МГц та лінійний датчик з частотою 10,0-14,0 МГц) згідно загальноприйнятого протоколу. Відмінністю було застосування лінійного високочастотного датчика для детального дослідження структури паренхіми (табл. 2).

**Таблиця 2.**  
**Ехографічна семіотика ХВ.**

| Ехографічні симптоми                               | Кількість пацієнтів |
|--|---------------------|
| Гепатомегалія                                      | 34 (94)             |
| Потовщення глісонової капсули (>1.5мм)             | 28 (77)             |
| Звивистість/бугристість контуру                    | 16(45)              |
| Однорідне дифузне підвищення ехогенності паренхіми | 21 (69)             |
| Наявність гіпо/гіперехогенні вузликів              | 9 (25)              |
| Спленомегалія                                      | 12 (33)             |
| Асцит  | 4 (11)              |

В усіх спостереженнях була проведена ультразвукова еластографія печінки зсувної хвилі на приладі Ultima (Радмір) з вимірюванням жорсткості паренхіми печінки за загальноприйнятою методикою у 10 точках з наступним розрахунком середнього значення. Методика еластографії зсувної хвилі (SWE) використовує ультразвуковий тиск, що генерується датчиком та дозволяє стандартизувати силу стиснення. Вимірюється поперечна хвиля зсуву, що викликається ультразвуковим імпульсом. Поперечні хвилі швидко згасають і для їх оцінки відразу після генерування застосовується метод ультрашвидкої реєстрації рухів поперечних частинок. Виходячи з формулювання індексу Юнга, еластичність/жорсткість тканин може бути обчислена за

допомогою вимірювання швидкості зсуву поперечних хвиль. Кількісна інформація відображається в кПа.

## Результати та їх обговорення

При скануванні печінки високочастотними датчиками визначено 3 типи ультразвукових зображень: гомогенне підвищення ехогенності (рис. 2); наявність гіперехогенних утворень діаметром 3-5 мм (рис. 3); сітчастий малюнок паренхіми з поодинокими гіпоехогенними утвореннями (рис. 4).

Варто зазначити, що у 4-х дітей, у котрих були ознаки гострої печінкової недостатності, окрім асцити зареєстровано набряк стінок жовчного міхура та стінок кишечника (рис. 5, 6, 7).

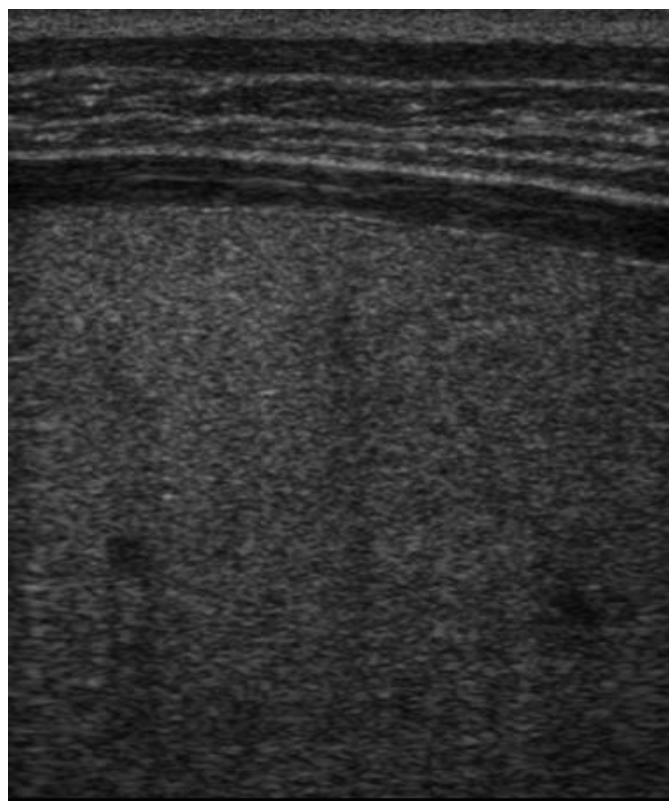
За результатами проведеної SWE у печінці в усіх випадках (36 пацієнтів) спостерігалися відхилення показників жорсткості (табл. 3).

Морфологічні зміни в тканині печінки мають вирішальне значення в плані діагностики та динамічного спостереження за лікуванням при дифузних захворюваннях. Слід зауважити, що саме визначення фіброзу та його ступеня є наріжним каменем дослідження. Оцінка стадії фіброзу була проведена за загально прийнятою шкалою METAVIR: відсутність фіброзу (F0), фіброз без утворення септ (F1), фіброз з поодинокими септами (F2), фіброз із множинними септами без цирозу (F3), фіброз з множинними септами з цирозом (F4).

### Таблиця 3.

*Показники результатів еластографії зсувної хвилі у дітей з ХВ.*

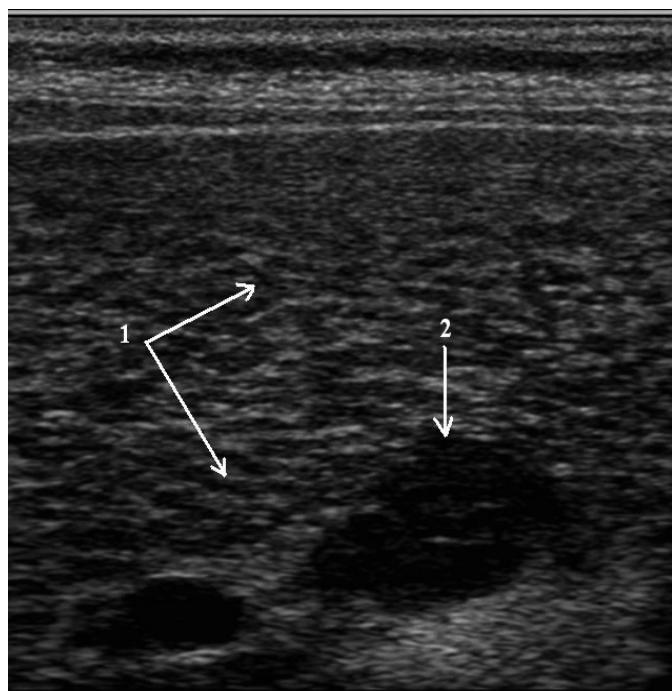
| Кількість пацієнтів   | Середнє значення, кПа | Стадія фіброзу по METAVIR |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| 19 (контрольна група) | 4.6±0.39              | F0                        |
| 17                    | 7.0±0.88              | F1                        |
| 13                    | 8.9±0.63              | F2                        |
| 3                     | 10.9±0.96             | F3                        |
| 3                     | 18.8±1.1              | F4                        |



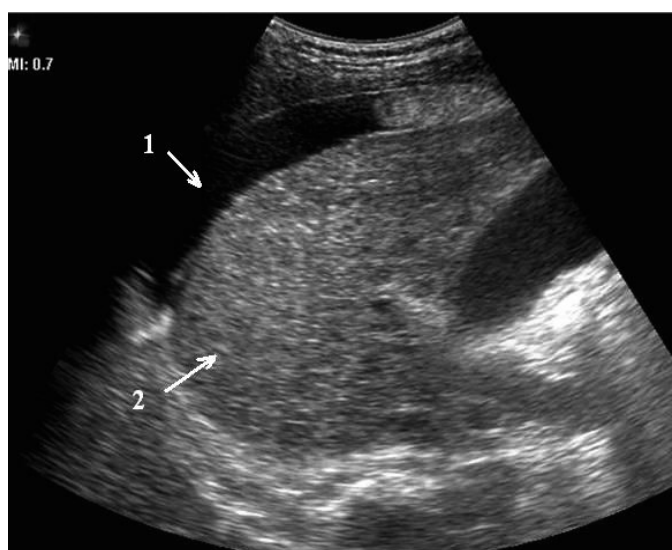
**Рис. 2.** Ехограма печінки хлопчика 12 років. Частота датчика – 10 МГц. Дифузне підвищення ехогенності печінки.



**Рис. 3.** Ехограма печінки хлопчика 13 років. Частота датчика 10 МГц. 1 – дрібне гіперехогенне утворення неправильної форми; 2 – капсула печінки.



**Рис. 4.** Ехограма печінки хлопчика 11 років. 1 – «сітчастий» малюнок паренхіми печінки; 2 – гіпоехогенне утворення неправильної форми.



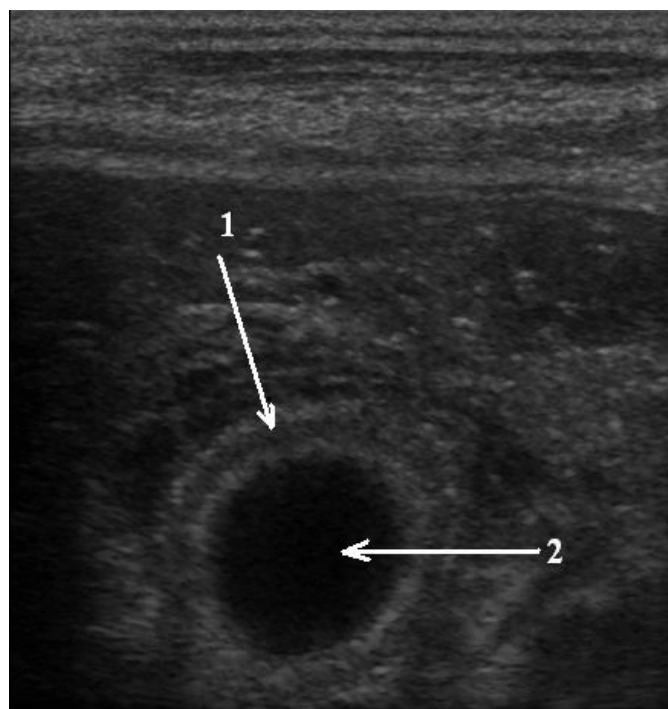
**Рис. 5.** Ехограма печінки дівчинки 13 років. Частота датчика – 5 МГц. 1 – вільна рідина у надпечінковому просторі; 2 – паренхіма печінки підвищеної ехогенності.

Найбільш ранні пошкодження при гістологічному дослідженні печінки включали накопичення глікогену в ядрах перипортальних гепатоцитів і помірну жирову інфільтрацію. У більшості пацієнтів (4 дітей) виявлено фіброз F1-2 ступеня і картину хронічного гепатиту високого ступеня

активності; ознаки стеатогепатиту були у 5 пацієнтів та у всіх – зміни подібні до аутоімунного хронічного гепатиту [6].



**Рис. 6.** Ехограма відрізка товстої кишки дівчинки 13 років. Частота датчика – 10 МГц. 1 – потовщення стінки кишки (набряк); 2 – просвіт кишечника.



**Рис. 7.** Ехограма жовчного міхура. Хлопчик 15 років. Частота датчика – 10 МГц. 1 – потовщена стінка жовчного міхура (візуалізується декілька шарів); 2 – порожнина жовчного міхура.

Додатково до протоколу обстеження було введено якісний аналіз акустичної структури паренхіми печінки – ASQ. Програма надає параметричне відображення кольорового кодування паренхіми органа (згідно запропонованої шкали у приладі) [2]. Беручи до уваги, що у нових моделях системи Aplio 500 відсутня можливість цифрової оцінки однорідності тканини за гістограмою (програма ASQ), оцінювали цей показник за однорідністю структури у балах. Таким чином, пацієнтам паралельно зі скануванням у сірій шкалі в усіх випадках проводилося дослідження в режимі ASQ. Якщо у здорових дітей картина зрізів у зазначеному режимі була багатокольоровою (паренхіма зеленого, судини – від помаранчевого до червоного кольору), то при ХВ переважав зелений колір. 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. 8); до 2 балів відносили кольорові зміни, при яких на фоні однорідності паренхіми зеленого кольору привалювали тубулярні структури (стілки судин та жовчних проток) червоного кольору; 3 балам відповідала однорідна

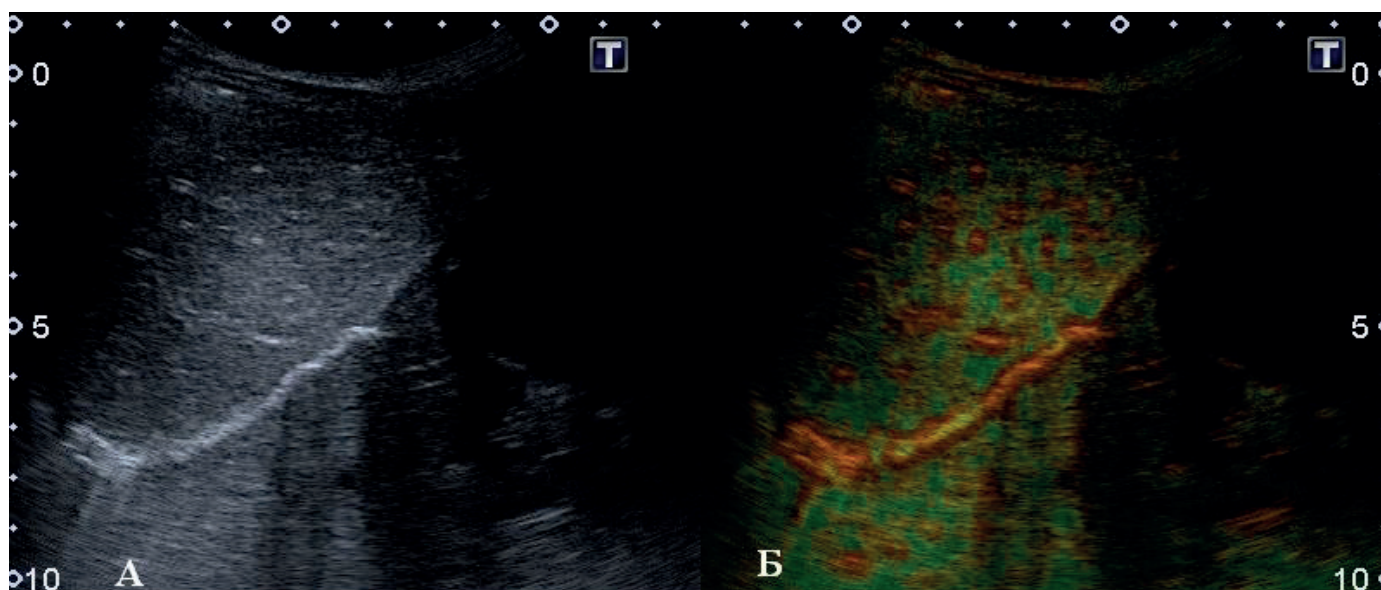
зеленого кольору структура з дрібними тубулярними структурами жовтого та помаранчевого кольорів (рис. 9) (табл. 4).

**Таблиця 4.**

**Кількісна характеристика (у балах) зрізів паренхіми печінки у програмі ASQ у дітей з ХВ та в контрольній групі.**

| Пацієнти              | Оцінка змін паренхіми у балах (100 %) |        |         |
|-----------------------|---------------------------------------|--------|---------|
|                       | 1                                     | 2      | 3       |
| ХВ (36)               | 4 (11)                                | 3 (8)  | 29 (81) |
| Контрольна група (19) | 12 (63)                               | 4 (21) | 3 (16)  |

Результати проведеного дослідження показують, що ехографічні прояви ХВ досить різноманітні та, в цілому, відповідають семіотиці дифузного ураження печінки. Проте, існують особливості, які можуть викликати підозру на наявність ХВ. В першу чергу можна виділити гепатомегалію, а також симптом рівномірного підвищення ехогенності паренхіми печінки без ознак наявності вогнищ при скануванні конвексним датчиком. При цьому затухання ультразвукового сигналу у глибину органа не є таким значним, як при жировому гепатозі. Наявність дрібних гі-



**Рис. 8.** Структура печінки при ХВ у В-режимі (А) та при застосуванні програми ASQ (Б) у дитини без ознак ушкодження печінки.

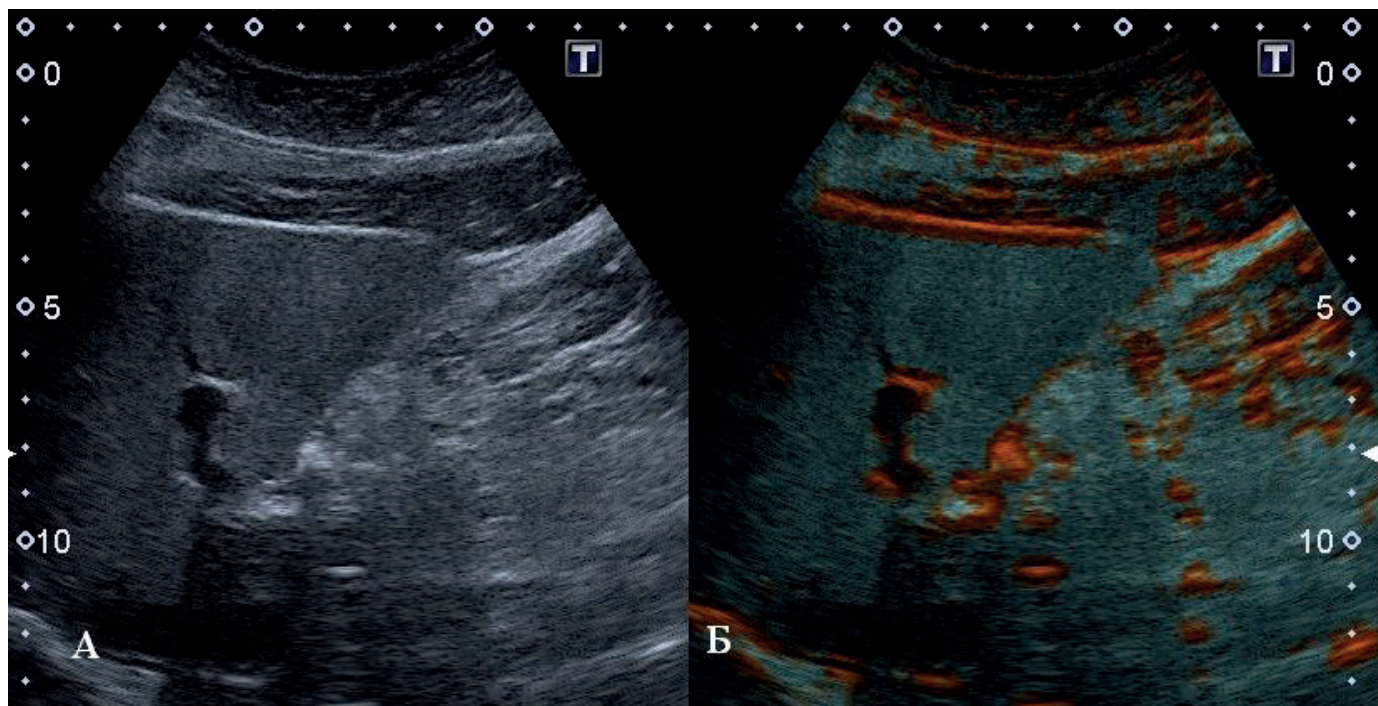


Рис. 9. Структура печінки при ХВ у В-режимі (А) та при застосуванні програми ASQ (Б) у дитини з ХВ.

пер- або гіпоехогенних утворень при високочастотному скануванні суттєво доповнюють ультразвукову характеристику ХВ. Потовщення капсули печінки та її звивистість також відзначаються при цій патології. Важливим доповненням до неінвазивної діагностики ХВ є підвищення показників жорсткості паренхіми печінки (при ультразвуковій SWE). Існуючі загальноприйняті шкали відповідності жорсткості печінки стадії фіброзу дозволяють застосовувати цей метод для моніторингу ефективності лікування [5]. При використанні програми обробки зображення ASQ при ХВ варто відмітити, що найчастіше реєструвався 3 тип зображення, для якого типовою була однорідна зеленого кольору структура зрізів паренхіми з дрібними тубулярними утвореннями жовтого та помаранчевого кольорів. Проте відсутність можливості отримання цифрової графічної інформації про особливості будови паренхіми при застосуванні програми ASQ у сучасних приладах експертного класу є певним обмеженням для об'єктивізації зареєстрованих структурних змін. Запропонована система бальної оцінки досить суб'єктивна і, на превеликий жаль, може бути застосована лише як додатковий метод оцінки зображення у сірій шкалі.

## Висновки

Таким чином, ХВ у дітей та підлітків характеризується певною різноманітністю ехографічних проявів (гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми, наявності дрібних вогнищевих утворень, ущільненням та потовщенням капсули печінки та наявністю асцитів (при загостренні хвороби). Також типовим є помірне підвищення жорсткості печінки при SWE (7.5-8.9 кПа, що відповідає ступеню фіброзу F1-F2). Застосування програми ASQ показує при ХВ однорідне забарвлення паренхіми печінки у більшості випадків.

## Література

1. Клинические варианты печеночной формы болезни Вильсона-Коновалова у детей / М. Ф. Денисова, С. М. Донде, М. Б. Дыба [и др.] // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 3(55). – С. 70-73.
2. Новикова М. Н. Значение режима ASQ в ультразвуковой диагностике неалкогольной жировой болезни печени / М. Н. Новикова, С. А. Шпак, Д. В. Рудык // Променева диагностика, променева терапія. – 2015. – № 3-4. – С. 30-33.

3. Echographic signs of Wilson's disease / B. A. Tarasyuk, I. S. Lukyanova, O. V. Polischuk [et al.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2011. – № 1. – P. 38-41.

4. HSD17B13 truncated variant is associated with a mild hepatic phenotype in Wilson's Disease / P. Ferenci, J. Pfeiffenberger, A. F. Stattermayer [et al.] // JHEPReports. – 2019 – Vol. 1. – P. 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.007>.

5. Imaging findings of liver involvement of Wilson's disease / O. Akhan, E. Akpınar, M. Karcaaltincaba [et al.] // European Journal of Radiology. – 2009. – Vol. 69. – P. 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.09.029>

6. Johncilla M. A Review Of Experience And Update On The Pathology Of Wilson's Disease: Correlations Between Histopathological And Clinico-Pathological Features // Yale Medicine Thesis Digital Library. – 2011. – No. 1568. – 37 p. Access: <http://elischolar.library.yale.edu/ymtddl/1568>.

### СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ВИВЧЕННЯ ЕХОГРАФІЧНИХ ПРОЯВІВ ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА У ДІТЕЙ

*І.М. Дикан, Б.А. Тарасюк,  
І.С. Лук'янова, В.Ф. Коробко,  
В.В. Солодущенко,  
І.В. Андрущенко*

Обстежено 36 випадків хвороби Вільсона: 24 хлопчики та 12 дівчаток; 4 дитини – з проявами гострої печінкової недостатності. Контрольна група – 19 дітей. Проведено УЗД органів черевної порожнини. Структуру печінки оцінювали програмою ASQ, а жорсткість – еластографією. Визначено різноманітність ехографічних проявів: гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми, наявність дрібних вогнищевих утворень, ущільнення капсули печінки та асцит (при загостренні). Жорсткість паренхіми становила 7.5-8.9 кПа (фіброз F1-F2). ASQ показало однорідне забарвлення паренхіми печінки

### СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ЭХОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА У ДЕТЕЙ

*И.Н. Дыкан, Б.А.Тарасюк,  
И.С. Лукьянова, В.Ф. Коробко,  
В.В. Солодущенко, И.В. Андрущенко*

Обследовано 36 случаев болезни Вильсона: 24 мальчика и 12 девочек; 4 ребенка – с проявлениями острой печеночной недостаточности. Контрольная группа – 19 детей. Проведено УЗИ органов брюшной полости. Структуру печени оценивали программе ASQ, а жесткость – по данным эластографии. Характерным было разнообразие эхографических проявлений: гепатомегалия, повышение эхогенности паренхимы, наличие мелких очаговых образований, уплотнение капсулы печени и асцит (при обострении). Жесткость паренхимы составляла 7.5-8.9 кПа (фиброз F1-F2). ASQ показало однородность окраски паренхимы печени.

### CURRENT POSSIBILITIES FOR STUDYING OF WILSON'S DISEASE ULTRASOUND MANIFESTATIONS IN CHILDREN

*I. Dykan, B. Tarasyuk, I. Lukyanova,  
V. Korobko, V. Soloduschenko,  
I. Andruschenko*

36 cases of Wilson's disease were examined: 24 boys and 12 girls; 4 – with manifestations of acute liver failure. Control group consist of 19 children. Ultrasound examination of abdominal organs was performed. The structure of the liver was evaluated by the ASQ program, and liver stiffness – by elastography. A variety of ultrasound manifestations were determined: hepatomegaly, increased echogenicity of the parenchyma, presence of small focal formations, seal of the liver capsule and ascites (in acute cases). Parenchyma stiffness was 7.5-8.9 kPa (F1-F2 fibrosis). ASQ showed uniform staining of the liver parenchyma.