Прогнозирование исходов врожденной диафрагмальной грыжи плода путем вычисления производных смещения печени

Сыркашев Е.М.,
Солопова А.Е.,
Быченко В.Г.,
Буров А.А.,
Подуровская Ю.Л.,
Гус А.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – оценка взаимосвязи степени смещения печени при врожденной диафрагмальной грыже (ВДГ) плода с частотой смертности в постнатальном периоде.

Материал и методы. В проспективное исследование включили 71 беременную на сроках гестации от 18 нед с ВДГ плода по данным эхографии. Всем была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) плода с определением степени смещения печени и отношения объема смещенной части печени к объему грудной клетки. Объем печени и грудной клетки измеряли на T2-взвешенных изображениях с помощью ручного выделения зон интереса и суммирования выделенных областей. В грудную клетку включали все органы грудной полости (за исключением позвоночника). Степень смещения печени определяли как отношение объема смещения печени (объем печени, расположенный внутри грудной клетки) к общему объему печени.

Результаты. В группе выживших детей наблюдались более низкие показатели степени смещения печени – 7,54 (0–9,84) и отношения объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки – 4,76 (0–5,97) ($p < 0,001$). Соответствующие показатели для умерших детей составили 20,07 (3,99–31,85) и 14,91 (2,28–22,94). Площадь под ROC-кривой [ROC AUC – площадь под характеристической кривой диагностического теста; изменяется в пределах от 0,5 (абсолютно неинформативный тест) до 1 (идеально точный тест)] для отношения объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки составила 0,766, для степени смещения печени – 0,767. В группе выживших новорожденных выявлена слабая положительная корреляция между степенью смещения печени и отношением объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки с частотой применения биodeградирующего материала при пластике дефекта диафрагмы ($r = 0,345$, $p = 0,038$ и $r = 0,389$, $p = 0,018$ соответственно). В группе умерших новорожденных выявлена слабая отрицательная корреляция с количеством дней на момент смерти ($r = 0,357$, $p = 0,035$ и $r = 0,349$, $p = 0,039$ соответственно).

Заключение. Полученные данные позволяют использовать производные смещения печени в качестве предикторов неблагоприятного прогноза ВДГ плода.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Гус А.И. Прогнозирование исходов врожденной диафрагмальной грыжи плода путем вычисления производных смещения печени // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 1. С. 24–29. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-24-29>

Статья поступила в редакцию 11.12.2020. Принята в печать 09.03.2021.

Ключевые слова:

магнитно-резонансная томография плода, врожденная диафрагмальная грыжа, степень смещения печени плода, антенатальная диагностика, отношение объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки

Predicting outcomes of congenital diaphragmatic hernia by calculating liver herniation derives

Syrkashev E.M., Solopova A.E.,
Bychenko V.G., Burov A.A.,
Podurovskaya Yu.L., Gus A.I.

Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical
Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
117997, Moscow, Russian Federation

Objective – to assess relationship between degree of liver herniation and mortality rate in postnatal period.

Material and methods. Prospective study included 71 pregnant women at 18 weeks gestational age with congenital diaphragmatic hernia according to ultrasound data. All woman underwent MRI with calculation percent of liver herniation and liver to thorax ratio. Liver and thorax volume was measured on T2WI by manually tracing region of interest and summing selected areas. All structures of thoracic cavity (except spine) were included. Percent liver herniation was defined as ratio of liver displacement volume (volume of liver located inside the chest) to the total liver volume.

Results. Among survivors significantly lower degree of liver herniation and liver to thorax ratio were observed – 7.54 (0–9.84) and 4.76 (0–5.97) respectively ($p < 0.001$). Corresponding indicators for deceased were 20.07 (3.99–31.85) and 14.91 (2.28–22.94). Area under the curve for liver to thorax ratio was 0.766, for liver herniation – 0.767. Among survivors weak positive correlation was found between degree of liver herniation and liver to thorax volume with rate of using biodegradable material for plastic diaphragm defect ($r = 0.345$, $p = 0.038$ and $r = 0.389$, $p = 0.018$, respectively). Among deceased weak negative correlation with number of days at the time of death was revealed ($r = 0.357$, $p = 0.035$ and $r = 0.349$, $p = 0.039$, respectively).

Conclusion. Data obtained allow to use liver herniation derives as predictors of poor prognosis in cases of congenital diaphragmatic hernia.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Syrkashev E.M., Solopova A.E., Bychenko V.G., Burov A.A., Podurovskaya Yu.L., Gus A.I. Predicting outcomes of congenital diaphragmatic hernia by calculating liver herniation derives. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (1): 24–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-1-24-29> (in Russian)

Received 11.12.2020. **Accepted** 09.03.2021.

Keywords:
fetal MRI,
congenital
diaphragmatic
hernia, fetal liver
herniation, prenatal
imaging, liver to
thorax ratio

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) – аномалия развития, при которой брюшная и грудная полости не разделены полностью в связи с частичным или полным отсутствием диафрагмы. Следствием данной аномалии является транспозиция органов брюшной полости, которая приводит к компрессии легких и смещению органов средостения во время их эмбрионального развития. Успехи в ведении данной категории пациентов за последние 25 лет позволили значительно улучшить исходы при ВДГ. Тем не менее выживаемость остается стабильной и составляет не более 70% [1–3]. ВДГ встречается приблизительно в 1 случае на 3000 новорожденных [1, 4, 5]. Исходы при своевременной диагностике ВДГ переменны – от антенатальной или ранней неонатальной гибели до почти полного выздоровления ребенка [6, 7].

ВДГ – сложное мультифакториальное заболевание, прогнозирование исходов которого остается нерешенной проблемой. К основным факторам, влияющим на выживаемость и прогноз в постнатальном периоде, относятся дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, срок беременности на момент постановки диагноза и родоразрешения, масса плода, потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации и наличие сочетанных пороков развития [8]. Тяжесть состояния связана прежде всего со степенью гипоплазии легких, ассоциированной дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. При этом на этапе пренатальной диагностики существуют определенные критерии,

которые могут быть использованы как предикторы выживаемости пациентов. К последним прежде всего относятся тип грыжи, ее локализация, степень гипоплазии легкого, положение желудка и печени плода. В случаях левосторонних грыж более чем $\frac{2}{3}$ наблюдений сопровождаются смещением печени [9], при правосторонних грыжах смещение печени происходит практически всегда [10]. При этом частота смертности и потребности в экстракорпоральной мембранной оксигенации в случаях интраторакального расположения печени увеличивается [11–13].

Цель исследования – оценка взаимосвязи степени смещения печени при ВДГ плода с частотой смертности в постнатальном периоде.

Материал и методы

Исследование основано на анализе результатов визуальной диагностики и хирургического лечения или данных аутопсии новорожденных с ВДГ доношенного или «позднего» недоношенного срока гестации (срок беременности от 35 до 40 нед), наблюдавшихся в отделении хирургии новорожденных Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2018 по 2020 г. Во всех случаях диагноз «врожденная диафрагмальная грыжа» был поставлен пренатально по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томо-

Рис. 1. T2-взвешенные изображения, фронтальная плоскость. Пример выделения зон интереса на уровне грудной полости плода

графии (МРТ) с анализом основных показателей прогнозирования исходов (в том числе степень смещения печени, %, и отношение объема смещенного фрагмента печени к общему грудной клетки, %).

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В результате проведенного проспективного исследования выбыла 21 из 92 беременных в связи с несоответствием критериям включения. Для финального анализа была отобрана 71 женщина, подписавшая добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- женщины на сроке беременности от 18 нед с ВДГ плода;
- одноплодная беременность;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелая степень преэклампсии;
- задержка внутриутробного развития плода;
- внутриутробные инфекции;
- сочетанные аномалии развития;
- многоплодная беременность;
- тяжелая соматическая патология;
- отсутствие верификации диагноза;
- стандартные противопоказания к проведению МРТ;
- хромосомная патология плода.

Методика вычисления степени смещения печени (liver herniation, LH, %) и отношения объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки (liver to thorax ratio, LiTR, %)

Объем печени и грудной клетки измеряли на T2-взвешенных изображениях (T2ВИ) с помощью ручного выделения зон интереса и суммирования выделенных областей. В грудную клетку включали все органы грудной полости (за исключением позвоночника) (рис. 1).

Степень смещения печени (LH) определяли как отношение объема печени, расположенного внутри грудной клетки, к общему объему печени (рис. 2).

Отношение объема смещенного фрагмента печени к общему грудной клетки (LiTR) определяли как отношение объема печени, расположенного внутри грудной клетки, к общему объему грудной клетки (исключая позвоночник).

Рис. 2. T2-взвешенные изображения, сагиттальная плоскость. Пример выделения зон интереса на уровне печени плода (желтый цвет). Красным цветом обозначен фрагмент печени, расположенный внутри грудной клетки

Таблица 1. Характеристика врожденной диафрагмальной грыжи (ВДГ)

Показатель	Новорожденные (n=71)	
	абс.	%
Сторона ВДГ:		
- левая	63	88,7
- правая	8	11,3
Тип ВДГ:		
- ложная	64	90,1
- истинная	7	9,9
Положение печени:		
- со смещением	37	52,1
- без смещения	34	47,9

Объем грудной полости вычисляли от линии, проведенной от мечевидного отростка к соответствующему позвонку, на сагиттальных изображениях до верхушек легких. Объем печени, расположенный выше этой линии, определялся как объем смещенной части печени (внутригрудное расположение).

Плодам, у которых в составе грыжевого выпячивания не было признаков наличия печени, присваивалось нулевое (0) значение объема дислоцированной части печени.

Вычисление интересующих показателей проводилось на стороннем программном обеспечении (Myrian® Studio, INTRASENSE, France).

Протокол магнитно-резонансной томографии

Все исследования были проведены на томографе «Toshiba 1,5T». Всем пациентам выполняли одни и те же сверхбыстрые импульсные последовательности с получением T1-взвешенных изображений (T1ВИ) и T2ВИ в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях.

T1ВИ были получены с использованием следующих параметров: TR – 8,1, TE – 4,2, толщина среза – 5,0 мм, матрица – 280×192, FOV – 400×400 мм.

T2ВИ были получены с использованием следующих параметров: TR – 689,7, TE – 85,6, толщина среза – 3,5–5,0 мм, матрица – 320×224, FOV – 400×400 мм.

У всех пациенток параметры сканирования были идентичны.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (США).

Результаты

Среди новорожденных преобладали доношенные дети: 30 (42,3%) девочек и 41 (57,7%) мальчик. По типу родоразрешения – преимущественно самопроизвольные роды, кесарево сечение проводили по акушерским показаниям или по показаниям со стороны матери. В подавляющем большинстве случаев наблюдались левосторонние [63 (88,7%)] и ложные [64 (90,1%)] дефекты диафрагмы (табл. 1).

В результате проведенного обследования наблюдалась относительно поздняя постановка диагноза ВДГ плода по сравнению с общемировыми данными, при этом возраст матерей значительно не различался. В большинстве случаев наблюдались первородящие беременные (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика матерей с плодами с врожденной диафрагмальной грыжей

Показатель	Всего (n=71)	
Срок постановки диагноза, нед*	26,64 (21,00–32,00)	
Возраст матери на момент проведения магнитно-резонансной томографии, годы*	29,48 (26,00–32,00)	
Роды, по счету	абс.	%
- 1-е	40	56,3
- 2-е	20	28,2
- 3-и	10	14,1
- 4-е и более	1	1,4

* – данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

Среди выживших детей наблюдались достоверно более низкие показатели степени LH – 7,54 (0–9,84) и отношения объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки – 4,76 (0–5,97) ($p<0,001$). Соответствующие показатели для умерших детей составили 20,07 (3,99–31,85) и 14,91 (2,28–22,94). При неблагоприятном исходе смерть наступила через 4,5 (2,00–8,00) дня.

Среди выживших новорожденных статистический анализ выявил слабую положительную корреляцию между степенью экстензии печени и отношением объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки с частотой применения биodeградирующего материала при пластике дефекта диафрагмы (имплантат) ($r=0,345$, $p=0,038$ и $r=0,389$, $p=0,018$ соответственно). Среди умерших новорожденных выявлена слабая отрицательная корреляция с количеством дней на момент смерти ($r=0,357$, $p=0,035$ и $r=0,349$, $p=0,039$ соответственно).

Для валидации методик вычисления производных печени (LH, LiTR) был проведен ROC-AUC анализ. Площадь

Рис. 3. ROC-кривые для отношения объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки и степени смещения печени (LiTR)

Таблица 3. Средние данные по всем параметрам и группам

Показатель	Выжившие новорожденные (n=36)		Умершие новорожденные (n=35)	p
	со смещением печени (n=11)	без смещения печени (n=25)		
Возраст матери на момент проведения магнитно-резонансной томографии, годы*	27,36 (23–34)	29,16 (27–31)	30,37 (27–34)	0,090
Срок постановки диагноза, нед*	24,55 (21–32)	29,51 (26–33)	23,22 (19,71–26)	0,001
Масса тела, г*	3260,45 (3184–3450)	3301,52 (2960–3832)	3039,76 (2740–3290)	0,012
Срок гестации, нед (родоразрешение) *	38,41 (36,28–39,85)	39,34 (39–40,2)	38,8 (37–40,1)	0,796
Возраст ребенка на момент оперативного вмешательства, дни*	5,91 (2–9)	4,56 (3–5)	1,23 (0–0)**	<0,001
Возраст ребенка на момент экстубации, дни*	16,27 (9–23)	15,44(11–15)	–	–
Возраст ребенка на момент отмены поддержки кислородом, дни*	18,73 (11–26)	17,2 (12–18)	–	–
Возраст ребенка на момент полного энтерального питания, дни*	34,18 (23–48)	28,92 (22–32)	–	–
Количество койко-дней*	53 (29–78)	35 (28–36)	6,09 (2–8)	<0,001
LH, %*	7,54 (0–9,84)	–	20,07 (3,99–31,85)	<0,001
LiTR, %*	4,76 (0–5,9)	–	14,91 (2,28–22,94)	<0,001

Примечание. * – данные представлены как медиана (интерквартильный размах); p – тест Манна–Уитни; ** – 5 новорожденных умерли после проведения оперативного вмешательства.

под ROC-кривой для отношения объема смещенного фрагмента печени к объему грудной клетки составила 0,766, для степени LH – 0,767 (рис. 3). Оптимальное пороговое значение для LH составило 23% с показателями чувствительности, специфичности и точности – 0,73; 0,9 и 0,78 соответственно. Оптимальный порог отсечки для LiTR составил 16%, показатели чувствительности, специфичности и точности – 0,65; 0,85 и 0,7.

При степени LH >23% неблагоприятный исход наблюдался в 90,0% случаев, при LH <19% неблагоприятный исход наблюдался в 31,1% случаев, что сопоставимо с частотой смертности среди плодов без печени в составе грыжевого мешка – 26,5%. Средние данные по всем параметрам и группам представлены в табл. 3.

Обсуждение

Известно, что наличие печени в составе смещенных органов является одним из независимых предикторов неблагоприятного прогноза при ВДГ плода [6]. Тем не менее малые объемы смещенной части печени не связаны с высокой смертностью в постнатальном периоде [14], что зачастую невозможно оценить пренатально только по данным эхографии. Вопрос, какой из факторов влияет в большей степени на прогноз в постнатальном периоде: пониженный объем

легких вследствие смещения печени или смещение печени вне зависимости от размеров легких, – остается дискуссионным. Многофакторный анализ в исследовании M. Cannie и соавт. показал, что смещение печени является одним из независимых факторов неблагоприятного прогноза [15, 16]. В другом исследовании, проведенном V. Datin-Dorriere и соавт., интраторакальное расположение печени стало прогностическим фактором только при однофакторном анализе [17].

В целом полученные данные согласуются с общими данными [6, 14–17]. Объемное соотношение смещенной части печени является более точным предиктором, чем сам факт ее присутствия в грудной клетке при дихотомической оценке (наличие либо отсутствие транспозиции), что позволяет использовать вышеописанные методики в клинической практике [11, 14, 16, 18].

При степени LH >23% неблагоприятный исход в настоящем исследовании наблюдался в 90,0% случаев, при LH <19% неблагоприятный исход наблюдался в 31,1% случаев, что сопоставимо с частотой смертности среди плодов без печени в составе грыжевого мешка – 26,5%. Таким образом, при наличии LH <23% для корректной предикции исходов заболевания целесообразно измерение производных объема легких, которые косвенно отражают степень их гипоплазии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация):

Сыркашев Егор Михайлович (Egor M. Syrkashev)* – научный сотрудник отделения лучевой диагностики

E-mail: egorsrkshv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4043-907X>

* Автор для корреспонденции.

Солопова Алина Евгеньевна (Alina E. Solopova) – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики

E-mail: A_solopova@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>

Быченко Владимир Геннадьевич (Vladimir G. Bychenko) – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики

E-mail: V_bychenko@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>

Буров Артем Александрович (Artem A. Burov) – кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, заведующий по клинической работе отделения хирургии новорожденных

E-mail: A_burov@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7374-9803>

Подуровская Юлия Леонидовна (Yulia L. Podurovskaya) – кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии новорожденных

E-mail: Y_podurovskaya@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9928-6234>

Гус Александр Иосифович (Alexander I. Gus) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики

E-mail: A_gus@oparina4.ru

<http://orcid.org/0000-0003-1377-3128>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Petroze J.T.T., Caminsky G. Prenatal prediction of survival in congenital diaphragmatic hernia: an audit of postnatal outcomes. *Psychol Bull.* 2019; 126 (1): 21.
2. Morgan T.A., Shum D.J., Basta A.M., Filly R.A. Prognosis in congenital diaphragmatic hernia diagnosed during fetal life. *J Fetal Med.* 2017; 4 (2): 57–63.
3. Basurto D., Russo F.M., Van der Veeken L.W., Benachi A. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 58: 93–106.
4. Levesque M., Derraugh G., Schantz D., Morris M.I. The presence of a hernia sac in isolated congenital diaphragmatic hernia is associated with less disease severity: a retrospective cohort study. *Psychol Bull.* 2019; 126 (1): 21.
5. Hattori T., et al. The relationship between three signs of fetal magnetic resonance imaging and severity of congenital diaphragmatic hernia. *J Perinatol.* 2017; 37 (3): 265–9.
6. Weis M., et al. Isolated impact of liver herniation on outcome in fetuses with congenital diaphragmatic hernia – a matched-pair analysis based on fetal MRI relative lung volume. *Eur J Radiol.* 2018; 105: 148–52.
7. Weidner M., et al. MRI-based ratio of fetal lung volume to fetal body volume as a new prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202 (6): 1330–6.
8. Bouchghoul H., et al. Congenital diaphragmatic hernia: does gestational age at diagnosis matter when evaluating morbidity and mortality? *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213 (4): 535.e1–7.
9. Sbragia L., et al. Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: does the lung-to-head ratio predict survival? *J Ultrasound Med.* 2000; 19 (12): 845–8.
10. Hedrick H.L., et al. Right congenital diaphragmatic hernia: prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg.* 2004; 39 (3): 319–23.
11. Mayer S., et al. The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prenat Diagn.* 2011; 31 (11): 1086–96.
12. Mullassery D., Ba'ath M.E., Jesudason E.C., Losty P.D. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35 (5): 609–14.
13. Hedrick H.L., et al. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197 (4): 422.e1–4.
14. Lazar D.A., Ruano R., Cass D.L., Moise K.J. Jr, Johnson A., Lee T.C., et al. Defining «liver-up»: does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg.* 2012; 47 (6): 1062.
15. Cannie M., et al. Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either gestational age or fetal body volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008. 32 (5): 633–9.
16. Cannie M., et al. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32 (5): 627–32.
17. Datin-Dorriere V., et al. Prenatal prognosis in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198 (1): 80.e1–5.
18. Bebbington M., et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. 43 (6): 670–4.