

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЛИЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

А.Н. Сурков, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: гепатолиенальный синдром, острый вирусный гепатит А, хронический вирусный гепатит В.
Keywords: hepatolienal syndrome, acute viral hepatitis A, chronic viral hepatitis B.

При всем многообразии этиологических факторов поражения печени у детей, а соответственно, клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических проявлений различной ее патологии существует ряд схожих признаков, отмечаемых у пациентов, к которым относится и гепатолиенальный синдром (ГС) – сочетанное увеличение печени (гепатомегалия) и селезенки (спленомегалия), обусловленное вовлечением в патологический процесс обоих органов.

Заболевания, сопровождающиеся развитием ГС, условно можно разделить на пять групп:

1. Острые и хронические заболевания печени (диффузные и очаговые); заболевания, протекающие с расстройствами кровообращения в системах воротной и селезеночной вен (вследствие тромбоза или облитерации сосудов, врожденных и приобретенных дефектов, тромбоза).

2. Болезни накопления (гликогеновая болезнь, болезнь Вильсона, гемохроматоз, болезнь Гоше и др.), амилоидоз.

3. Инфекционные и паразитарные заболевания (инфекционный мононуклеоз, малярия, висцеральный лейшманиоз, альвеококкоз, затяжной септический эндокардит, сифилис, бруцеллез, абдоминальный туберкулез и др.).

4. Болезни крови и лимфоидной ткани (гемолитические анемии, лейкозы, паранепротемический гемобластоз, лимфогранулематоз и др.).

5. Заболевания сердечно-сосудистой системы, протекающие с хронической недостаточностью кровообращения (пороки сердца, констриктивный перикардит, хроническая ишемическая болезнь сердца).

Сочетанное вовлечение в процесс печени и селезенки объясняется их тесной функциональной взаимосвязью с системой воротной вены, общностью их иннервации и путей лимфооттока, а также принадлежностью к единой системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ). У детей ГС встречается чаще, чем у взрослых, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями растущего организма и своеобразной реакцией СМФ на повреждающие факторы. Наиболее частой причиной ГС у детей являются наследственные заболевания обмена веществ, инфекционные болезни, гемолитическая болезнь новорожденных и врожденные гемолитические анемии, врожденные и приобретенные заболевания вен селезенки и воротной вены. При

этом степень увеличения печени и селезенки при ГС определяется характером основного заболевания и его стадией, но не всегда отражает тяжесть патологического процесса. Диагностика ГС обычно не представляет трудностей и осуществляется путем пальпации и перкуссии. Наиболее сложная задача – определить причину его развития. С целью выявления основного заболевания необходимо тщательно изучить характер жалоб, особенности анамнеза (в т. ч. семейного), провести детальное физикальное обследование. Важную роль в диагностике играет тщательное исследование крови. Для верификации инфекционных и паразитарных заболеваний используют иммунологические, а также специальные, например серологические, исследования. Также с целью диагностики поражений печени и селезенки, а также портальной гипертензии в настоящее время широко применяются различные методы визуализации: ультразвуковое исследование с режимом цветового доплеровского картирования, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, фиброэластография печени. При необходимости выполняется биопсия печени с последующим морфологическим исследованием биоптата и вычислением индекса фиброза [1]. Однако ввиду инвазивности данной процедуры существует риск развития осложнений, имеется ряд противопоказаний, поэтому в последнее время активно обсуждается возможность определения различных сывороточных маркеров фиброза (гиалуриновая кислота, коллаген IV типа, матриксные металлопротеиназы, их тканевые ингибиторы и др.), позволяющие определить стадию заболевания. Причем описана взаимосвязь этих серологических показателей и со степенью спленомегалии [2–4].

Как уже было сказано, причины возникновения ГС разнообразны, поэтому в настоящей статье мы коснемся лишь некоторых заболеваний, входящих в первые две описанные группы.

Острый вирусный гепатит А вызывается РНК-содержащим вирусом из группы Picornaviridae (подкласс – *Hepatovirus*), не имеющим оболочки. Заболевание представляет собой классический антропоноз, единственным

источником возбудителя инфекции является человек. Основным путем передачи инфекции является фекально-оральный. Факторами передачи служат различные пищевые продукты, не подвергающиеся термической обработке, а также вода и грязные руки [5]. Выделение вируса с калом происходит преимущественно в течение 1–2 недель преджелтушного периода и не менее 1 недели желтушного. Восприимчивость к инфекции высокая, уровень заболеваемости в странах Восточной Европы составляет в среднем 250 случаев на 100 000 населения в год [6].

Гепатит А – циклическая инфекция. Течение заболевания разделяют на несколько периодов: инкубационный, продромальный, желтушный и реконвалесценции. Клиническая классификация предусматривает выделение нескольких его вариантов: желтушного, безжелтушного, стертого и субклинического. Классический острый вирусный гепатит А начинается внезапно, инкубационный период длится от 5 до 50 дней, клинических проявлений болезни еще нет, но в крови уже можно обнаружить вирусный антиген и высокую активность печеночных ферментов. Продромальный период длится от 1 до 7 дней. К ранним симптомам относятся тошнота, рвота, легкие катаральные явления, общая слабость, боли или чувство тяжести в правом подреберье. Лихорадка возникает более чем у половины пациентов на ранних стадиях, и через несколько дней температура тела нормализуется. Важно отметить, что у инфицированных детей часто отмечается диарея, редко встречающаяся у взрослых. При клиническом обследовании обнаруживается умеренно увеличенная и чувствительная при пальпации печень, консистенция ее остается мягкой, поверхность – гладкой. У части больных пальпируется увеличенная селезенка. В сыворотке крови резко повышаются уровни печеночных трансаминаз, выявляется диспротеинемия за счет повышения гамма-глобулиновой фракции. С первых дней болезни в моче увеличивается количество уробилина, а в конце продромального периода обнаруживаются желчные пигменты [5, 6]. Желтушный период начинается с появления темной мочи, ахолического стула, иктеричности кожных покровов, слизи

стных оболочек и склер. Интенсивность желтухи нарастает быстро, в течение 1–2 дней. Длительность этого периода составляет 1–2 недели, в это время максимально изменены печеночные пробы. Содержание общего билирубина в сыворотке крови строго коррелирует с тяжестью заболевания. Гипербилирубинемия обусловлена повышением уровня конъюгированной фракции. Период реконвалесценции у большинства детей характеризуется нормализацией размеров печени, восстановлением ее функций и удовлетворительным состоянием ребенка. Продолжительность этого периода составляет 2–3 месяца [5, 6].

Течение острого гепатита А, как правило, благоприятное. Большинство пациентов полностью выздоравливают без специального лечения, однако иногда болезнь может сопровождаться холестазом, при этом желтушный период удлиняется до нескольких месяцев, интенсивность желтухи велика, состояние сопровождается кожным зудом [6–8]. Возникновение рецидивирующего гепатита не типично для острого вирусного гепатита А, хотя и отмечается в небольшом проценте случаев в детском и подростковом возрасте, что, вероятно, связано с повторным заражением или реактивацией первичной инфекции на фоне неадекватного, слабого иммунного ответа, дисбаланса иммунорегулирующих клеток и функциональной недостаточности моноцитарных фагоцитов [5, 6, 9, 10–15].

Лечение острого вирусного гепатита А носит симптоматический характер. При наличии признаков дисфункции билиарного тракта в остром периоде заболевания наиболее эффективно назначение лекарственных средств, обладающих холелитическим действием, в период реконвалесценции – холесекретирующим. При развитии синдрома холестаза возможно назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Инфузионная терапия с целью детоксикации и регидратации показана пациентам с тяжелой формой болезни. Применяются растворы декстранов со средней молекулярной массой 30 000–40 000, электролитов, 10% глюкозы. Пациенты с острым вирусным гепатитом А также нуждаются в назначении витаминов груп-

пы В, фолиевой кислоты, витамина К, витамина С и цинка, оправдано назначение витаминов А и Е. Наиболее эффективным способом профилактики острого вирусного гепатита А является проведение пассивной и активной иммунизации. В первом случае вводится донорский иммуноглобулин, во втором – применяется вакцинация инактивированными вакцинами [5].

Хронический вирусный гепатит В (ХГВ) – инфекционное заболевание печени, обусловленное персистенцией ДНК-содержащего вируса, относящегося к семейству *Herpesviridae* [5, 16]. Исследованиями последних лет было доказано, что ХГВ может формироваться как первично хронический процесс, развивающийся в результате субклинической HBV-инфекции, но не в исходе острого гепатита.

Клинические симптомы при ХГВ неспецифичны, наиболее частыми из них являются астения, диспепсия, увеличение и уплотнение печени, определяемое при пальпации. В случае тяжелого течения процесса с развитием печеночного фиброза может отмечаться незначительная спленомегалия. С помощью УЗИ удается выявить неспецифические эхопризнаки диффузного паренхиматозного процесса в печени и изменения гемодинамических показателей различной степени выраженности в зависимости от стадии заболевания [5, 17].

Стандартом лабораторной диагностики гепатита В является определение серологических маркеров вируса: HBsAg, HBeAg, anti-HBc класса IgM и IgG, anti-HBe, anti-HBs и ДНК HBV [6]. Выделяют две формы ХГВ: HBeAg-положительный и HBeAg-негативный. Первая характеризуется высокой вирусной нагрузкой и достаточно активным прогрессированием в цирроз печени, если не происходит сероконверсия HBeAg, что обычно сопровождается значительным снижением степени репликации вируса, уменьшением выраженности гистологической активности и регрессом фиброза в ткани печени [5, 16, 17]. При второй форме ХГВ отмечается невысокая вирусная нагрузка, умеренное повышение

сывороточного уровня АЛТ и медленное прогрессирование в цирроз печени [5, 17, 18].

Стандартная схема лечения детей с ХГВ включает назначение препаратов интерферона-альфа внутримышечно или подкожно в течение 6 месяцев либо аналогов нуклеозидов на 12–24 месяца [17]. В качестве профилактики гепатита В активно применяются различные вакцины, обладающие высокой иммуногенностью и вызывающие продолжительный иммунитет [19].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое заболевание неясной этиологии, при котором отмечается негнойное воспаление и облитерирующий склероз внутри- и внепеченочных желчных протоков с последующим развитием их стенозов, стриктур и сегментарных расширений (в виде «нити жемчуга»), способствующих возникновению холестаза. Заболевание характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, приводящим в итоге к билиарному циррозу, сопровождающемуся портальной гипертензией и печеночной недостаточностью. Склерозирующий процесс может также распространяться на желчный пузырь и протоки поджелудочной железы [5, 20]. Данные последних лет свидетельствуют о том, что ПСХ может являться составной частью сложного аутоиммунного поражения печени, при котором сочетаются клинико-лабораторные и инструментальные признаки аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза (ПБЦ) [5].

Клиническая картина ПСХ неспецифична и отличается значительной вариабельностью, обусловленной наличием или отсутствием осложнений, связанных с поражением желчных протоков. Частым симптомом ПСХ является кожный зуд, приводящий к значительному ухудшению качества жизни больных. Нередко отмечается снижение массы тела, лихорадка и ознобы. В результате холестаза может возникать стеаторея с потерей жирорастворимых витаминов А, D, E, K. При объективном обследовании часто выявляется иктеричность кожных покровов, гепато- и спленомегалия. Наиболее

характерным лабораторным показателем гепатобилиарных нарушений при ПСХ у детей является выраженное повышение уровней сывороточных ферментов холестаза: щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Концентрации печеночных трансаминаз также значительно возрастают, причем повышение уровня АЛТ превалирует над АСТ [21]. Кроме того, увеличивается сывороточное содержание иммуноглобулинов класса G (IgG) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Отличительной чертой ПСХ является наличие в сыворотке крови в высокодиагностических титрах антител к цитоплазматическим антигенам нейтрофильных гранулоцитов (атипичных р-ANCA) и иногда антител к цитоплазме антигенов нейтрофилов класса IgG, повышающих бактериальную проницаемость (ANCA-BPI) [20–22]. Эталонным стандартом диагностики ПСХ является проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), при которой выявляется типичная картина повреждения как внутрипеченочных, так и внепеченочных желчных путей, иногда с поражением протоковой системы поджелудочной железы и собственно желчного пузыря [5]. Однако при проведении ЭРХПГ возможен риск развития различного рода осложнений, таких как острый панкреатит, сепсис, анафилактический шок на введение контрастного вещества и др. В связи с этим рекомендуется учитывать ряд противопоказаний [21]. В последние годы в качестве альтернативного метода диагностики ПСХ была предложена магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). Бесспорными преимуществами этого метода являются неинвазивность и высокая информативность, что позволяет применять его в педиатрической практике [23]. Морфологическое исследование ткани печени, полученной путем биопсии, позволяет выявить специфические гистологические изменения, возникающие при ПСХ, такие как склерозирование и облитерация внутри- и внепеченочных желчных протоков волокнами соединительной ткани по типу «луковой шелухи» (перидуктальный фиброз) [5, 24]. В отличие от ПБЦ, воспалительная деструкция

желчных протоков при ПСХ отсутствует или же очень незначительна [20]. В наших исследованиях частыми, но неспецифичными проявлениями ПСХ были также: перипортальный и септальный фиброз, лимфогистиоцитарные инфильтраты с явлениями перигепатита, пролиферация желчных протоков в портальных трактах и септах, различные дегенеративные изменения в гепатоцитах (гидропическая и баллонная дистрофия, ацидофильная дегенерация, двуядерные гепатоциты) [21].

Редко ПСХ сочетается с другими иммунозависимыми поражениями, среди которых преобладают хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) – неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). По нашим данным, частота встречаемости первичного склерозирующего холангита у детей с ХВЗК достигает 11,9% [21]. Значительно реже при ПСХ наблюдается хронический панкреатит, синдром Шегрена, заболевания щитовидной железы, целиакия, идиопатический фиброз легких, ретроперитонеальный и медиастинальный фиброз и др. [24–26].

В настоящее время основным лечением ПСХ является назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, которые улучшают не только биохимические показатели, но и гистологическую картину печени. При наличии сопутствующего ХВЗК к терапии добавляются глюкокортикостероиды и препараты 5-аминосалициловой кислоты – с противовоспалительной целью, а также производные 6-меркаптопурина – с антипролиферативной целью [27–30].

Врожденный фиброз печени (ВФП, син.: фиброхолангиокистоз, холангио-диспластический псевдоцирроз, билиарный фиброаденоматоз, фиброкистоз печени) – редкое врожденное заболевание печени, характеризующееся усиленным развитием зрелой соединительной ткани, кистозным расширением желчных протоков в портальных трактах и гипоплазией сосудов системы воротной вены, в результате чего развивается синдром портальной гипертензии [24, 31–33]. ВФП являет-

ся следствием дефекта формирования дуктальной пластинки, вторичного сужения внутрипеченочных билиарных протоков и перипортального фиброза. Это патологическое состояние является вариантом врожденной кистозной болезни и обусловлено мутацией гена *ARPKD*, в результате чего в печени синтезируется аномальный белок фиброцистин. Предполагается, что активному фиброзированию способствует чрезмерная экспрессия трансформирующего фактора роста бета-1. Частота развития ВФП составляет 1:20 000 – 1:40 000, заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу или выявляется в виде спорадических случаев. ВФП часто ассоциируется с пороками развития почек (эктазии собирательных канальцев, поликистоз), реже с эмфиземой и фиброзом легких, кистозной дисплазией поджелудочной железы, врожденным пороком сердца [24]. ВФП также может сочетаться с медуллярной кистозной болезнью почек, синдромами Меккеля – Грубера, Жене, Ивемарка, болезнью Кароли, а также комплексом Мейербурга, кистой холедоха и кавернозной трансформацией воротной вены [24, 34, 35]. В большинстве случаев для этого заболевания характерна внутripеченочная пресинусоидальная блокада портального кровотока, которая проявляется сужением воротной вены, ее ветвей и компенсаторной дилатацией печеночной артерии. Кавернозная трансформация воротной вены при ВФП, очевидно, должна рассматриваться как врожденное состояние, а не как следствие послеродового тромбоза, являющегося самой частой причиной аномального развития сосуда [34, 36]. При таком сочетании происходит перекалибровка сосудов портальных трактов и облитерация синусоид как за счет врожденной гипоплазии и малочисленности ветвей воротной вены при ее «каверноме», так и за счет вторичного сдавливания сосудистого русла фиброзными разрастаниями, образующимися вокруг измененных желчных протоков на фоне течения ВФП. Поэтому следует полагать, что в развитии портальной гипертензии при отдельных вариантах ВФП возможна роль внепеченочного

и/или внутрипеченочного синусоидального блоков. Большинство случаев ВФП диагностируется у детей дошкольного и младшего школьного возраста в связи с тем, что синдром портальной гипертензии развивается уже на самых ранних этапах жизни ребенка [31].

Выделяют четыре основных клинических варианта ВФП: с портальной гипертензией, холангитом, смешанный (сочетание портальной гипертензии и холангита) и латентный (без клинических симптомов портальной гипертензии). Последний вариант часто диагностируется у детей в связи с интеркуррентными заболеваниями, форма с портальной гипертензией наблюдается в 81,3% случаев, а смешанная – в 11%. Наиболее редким является вариант с изолированным холангитом [31, 37]. Пациенты могут не предъявлять жалоб, однако у многих отмечается слабость, быстрая утомляемость, периодические боли в правом подреберье или эпигастральной области, носовые кровотечения. Достоверными объективными признаками заболевания являются увеличение размеров печени и селезенки, причем при пальпации печень значительно уплотнена и нередко имеет «каменистую» плотность. Край печени обычно закруглен, может быть неровным, что необходимо дифференцировать с цирротическими изменениями. Важно подчеркнуть, что при ВФП функция печени обычно не нарушена, что служит важным критерием в дифференциальной диагностике с циррозом печени. Уровень печеночных ферментов обычно остается нормальным при отсутствии осложнений. Сывороточное содержание щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы может быть повышено. При развитии холангита возможно повышение концентраций билирубина, АЛТ, АСТ, лейкоцитов, увеличение СОЭ. Лейкопения и тромбоцитопения наблюдаются при портальной гипертензии любого генеза и не являются специфическим признаком ВФП, но свидетельствуют о вторичном гиперспленизме при выраженной спленомегалии. При УЗИ определяется гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени, а также признаки портальной гипертензии (спленомега-

лия, расширение селезеночной вены, предпеченочного отдела воротной вены, непропорциональное уменьшение диаметра ее внутрипеченочных ветвей). При ЭГДС могут быть выявлены патологические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и варикозное расширение вен пищевода, желудка [31, 38, 39]. Патология почек при ВФП проявляется наличием множественных кист, происходящих из собирательных канальцев с локализацией в паренхиме, а также субкапсулярно и приводящих к потере функционирующей почечной ткани. Поражение почек сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации, артериальной гипертензией, протеинурией, гематурией, метаболическим ацидозом, а в дальнейшем терминальной почечной недостаточностью [40]. Основными причинами летальности при ВФП, которая составляет 30–50%, являются массивные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также уремия, печеночная недостаточность и холангит. К поздним осложнениям относятся холангиокарцинома и амилоидоз. Макроскопически печень при ВФП выглядит мелкобугристой, застойной и пронизана густой сетью белесоватых фиброзных тяжей. Характерными микроскопическими признаками ВФП являются: распространенный фиброз стромы органа, дисплазия желчных протоков и гипоплазия междольковых кровеносных сосудов [24, 31, 41].

Целью терапии при ВФП является предупреждение или устранение последствий портальной гипертензии и почечной недостаточности. Лечение антибактериальными препаратами показано при развитии острого или рецидивирующего холангита и должна быть основана на результатах микробиологического исследования. Доказана эффективность котримоксазола в терапии холангита при ВФП, что связано со способностью препарата накапливаться в высокой концентрации в желчи и паренхиме печени. Возвратный неконтролируемый холангит является показанием к проведению трансплантации печени. Эффект холеретиков, повышающих отток

желчи, может использоваться в качестве дополнительного метода терапии в случаях повторного и рефрактерного холангита. В данном случае препаратом выбора является урсодезоксихолевая кислота. Для лечения портальной гипертензии используются вазоконстрикторы, которые снижают портальное давление путем сужения мезентериальных артериол и уменьшения притока крови в воротную вену и портосистемные коллатерали. Наиболее часто в педиатрической практике используются вазопрессин, соматостатин, пропранолол. При развитии кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода требуется срочная госпитализация в стационар и проведение интенсивного консервативного лечения, а при его неэффективности – экстренное оперативное вмешательство.

Среди множества шунтирующих операций у детей с ВФП наиболее эффективной считается селективное портокавальное шунтирование путем наложения дистального спленоренального анастомоза «бок-в-бок» без удаления селезенки, проведение которого показано уже при II степени варикозной трансформации вен пищевода, а при угрозе кровотечения проводится безотлагательно [5, 31]. Отдаленные результаты операций шунтирования свидетельствуют о значительной регрессии степени варикоза вен пищевода и отсутствии рецидивов. Поэтому в результате наложения декомпрессионного анастомоза у больных с ВФП при отсутствии поликистоза почек и почечной недостаточности прогноз заболевания может считаться благоприятным.

Болезнь Вильсона (БВ) – генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена меди с избыточным накоплением ее преимущественно в печени и ЦНС, а также вовлечением в патологический процесс органа зрения и почек. Частота БВ в различных популяциях мира варьирует от 1:30 000 до 1:100 000 [42, 43]. Причиной развития заболевания являются мутации в гене АТР7В. Продукт этого гена принадлежит к группе АТР-аз Р-типа, играющих значимую роль в транспорте меди и

гомеостазе организма. Белок АТР7В определяет транспорт меди в аппарате Гольджи и последующее ее выделение лизосомами в желчь [44]. Ген локализован на длинном плече 13-й хромосомы, на участке 13q14.3-q21.1, содержит 21 экзон и имеет длину 80kb. На сегодняшний день описано более 300 различных мутаций в этом гене [45, 46]. Тип наследования при БВ аутосомно-рецессивный. Гетерозиготы составляют около 1% клинически здоровых лиц, они являются носителями патологического аллеля и могут обнаруживать аномалии метаболизма меди. Обнаружение у больного распространенной мутации на одной из двух гомологичных хромосом само по себе не позволяет со 100%-ной достоверностью поставить диагноз, но при наличии характерных клинических и биохимических изменений является для врача весомым аргументом в пользу наличия БВ [47]. Гепатоциты являются основным местом захвата, накопления и экскреции меди. После рождения у ребенка с БВ вследствие генетического дефекта происходит снижение выведения меди с желчью, что приводит к ее накоплению в токсических концентрациях в клетках печени, вызывая их цитолиз. При этом высвобождающаяся медь поступает в кровь, в сыворотке повышается уровень ее прямой (не связанной с церулоплазмином) фракции, что в свою очередь приводит к отложению и накоплению меди в ткани головного мозга, роговице, увеличению экскреции меди с мочой, отложению ее в почечных канальцах, сердце, костно-суставной системе, коже, вызывая токсическое поражение и нарушение функций вовлеченных в процесс органов. Повреждение медью мембран и ферментных систем эритроцитов обуславливает развитие эпизодов внутрисосудистого гемолиза. В крови часто отмечается резкое снижение уровня церулоплазмينا (ЦП), что является важным диагностическим критерием как характерный признак заболевания, однако нормальный уровень ЦП не исключает диагноз. Базальная экскреция меди при исследовании суточной мочи обычно повышена, а при проведении пробы с Д-пеницилламином ее выделение еще более возрастает [5]. В сыворотке крови отмечается умеренное повышение уровней АЛТ и АСТ [47].

Спектр поражения печени при БВ весьма разнообразен – начиная от бессимптомных биохимических отклонений и заканчивая фульминантной печеночной недостаточностью. Важно отметить, что у детей дошкольного и младшего школьного возраста симптоматика может полностью отсутствовать. Гепато- и спленомегалия или повышение уровней сывороточных трансаминаз могут выявляться случайно. Некоторые пациенты переносят эпизод кратковременного заболевания, сходного с острым вирусным гепатитом, у других симптомы неотличимы от таковых при аутоиммунном гепатите. На БВ также может указывать слабо выраженный гемолиз при отсутствии клинических признаков заболевания печени. Описаны больные, у которых БВ дебютировала фульминантной печеночной недостаточностью, развившейся после гриппоподобного эпизода или периода диспептических нарушений [5]. Неврологические симптомы при БВ обычно появляются позже, чем поражение печени. Чаще всего это происходит на третьем десятилетии жизни, но может возникнуть и в детском возрасте. Ранними неврологическими признаками БВ у детей являются изменения поведения, отставание в учебе, неспособность выполнять координированные действия, изменение почерка по типу микрографии. Нередко возникают тремор, слюнотечение, дизартрия, дистония и спастичность. К психиатрическим симптомам кроме поведенческих изменений относятся депрессия, тревожность, психоз. У пациентов с преобладанием неврологической или психиатрической симптоматики поражения печени обычно не отмечается, хотя известны случаи формирования цирроза печени [48, 49]. Наиболее ранними гистологическими изменениями в печени являются стеатоз, гликогеновая дегенерация ядер гепатоцитов и фокальный гепатоцеллюлярный некроз. При прогрессировании болезни развивается фиброз печени, иногда с переходом в макронодулярный цирроз [24, 50, 51]. Основным диагностическим критерием БВ является повышение содержания меди в ткани печени более 250

мкг/г сухого веса (нормальное содержание меди в печени редко превышает 50 мкг/г). Применение магнитно-резонансного исследования или компьютерной томографии головного мозга для выявления структурной патологии базальных ганглиев может помочь в диагностике неврологической формы БВ [49].

В настоящее время основным методом лечения пациентов с БВ является пожизненная фармакологическая терапия хелатирующими препаратами. Наиболее часто применяется Д-пеницилламин, который способствует увеличению выделения меди с мочой. В последние годы появились сообщения о возможности применения триентина в качестве первичной терапии, а также при непереносимости Д-пеницилламина, который также усиливает выделение меди почками. В качестве альтернативной и поддерживающей терапии используют препараты цинка (оксид, ацетат, сульфат). При болезни Вильсона необходимо соблюдение диеты с исключением продуктов с повышенным содержанием меди: мясные субпродукты (печень, почки), желатин, морепродукты, орехи, грибы, шоколад, кофе, какао, луковый суп, сухофрукты [51–54].


Гликогеновая болезнь (ГБ; син.: гликогенозы, болезни накопления гликогена) – обобщающее название группы наследственных заболеваний, в основе которых лежит нарушение синтеза или расщепления гликогена с накоплением последнего в различных органах и тканях, преимущественно в печени и мышцах. Общая популяционная частота ГБ составляет около 1:60 000 независимо от пола [47, 55]. В зависимости от энзимного дефекта в настоящее время выделяют до 15 типов заболевания [56]. Наиболее тяжело протекает гликогеноз IV типа (ГБ IV; син. – болезнь Андерсен, амилопектиноз), в основе которого лежит мутация структурного гена (GBE1) для микросомной амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, приводящая к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах. Ген картирован в локусе 3p12, тип наследования – аутосомно-рецессивный [47, 55].

Амило-1,4:1,6-глюкантрансфераза, или «ветвящий фермент» (branching enzyme), участвует в метаболизме гликогена при точках ветвления молекулы этого полисахарида. Энзим катализирует ступенчатый синтез гликогена, перенося концевой олигосахарид, состоящий, по крайней мере, из шести альфа-1,4-сцепленных глюкозидных остатков наружных цепей гликогена, на остаток глюкозы той же или другой цепи гликогена с образованием альфа-1,6-гликозидной связи (точки «ветвления»). Мутация фермента при ГБ IV нарушает нормальный синтез гликогена – относительно растворимых сферических молекул. При энзимной недостаточности в клетках печени и мышц откладывается относительно нерастворимый патологический гликоген с длинными наружными ветвями и редкими точками ветвления, напоминающий по структуре амилопектин – один из основных полисахаридов крахмала (отсюда и название – амилопектиноз). Аномальный гликоген воспринимается организмом как инородное тело, что приводит к повреждению клеток и реактивному разрастанию соединительной ткани. Удельная активность фермента в печени выше, чем в скелетных и сердечной мышцах, поэтому при его недостаточности превалирует симптоматика повреждения именно гепатоцитов с быстрым развитием цирроза. Патологический гликоген также может содержаться в почках, селезенке, лимфатических узлах, сердечной и скелетных мышцах [47, 56, 57]. Впервые ГБ IV описала D. Andersen (1956), назвав это патологическое состояние «семейным циррозом печени с накоплением аномального гликогена» [58]. Позднее Brown et al. (1966) установили, что ГБ IV вызвана ферментным дефектом [59].

В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные сообщения о течении ГБ IV, причем данные зачастую противоречивы [47, 60]. Классическая форма ГБ IV обычно дебютирует на I-м году жизни (чаще в возрасте 4–8 месяцев), реже – до 3 лет в виде неспецифичных гастроинтестинальных симптомов: рвоты, диареи, задержки физического развития. Течение заболевания хроническое, со

временем развивается прогрессирующая гепатоспленомегалия, печеночная недостаточность с исходом в цирроз печени и клиникой портальной гипертензии, спленомегалией, асцитом, варикозным расширением вен пищевода. Присоединяется снижение двигательной активности, мышечная слабость, диффузная мышечная гипотония, мышечная атрофия, гипо/арефлексия, тяжелая кардиомиопатия. В отличие от других печеночных форм гликогенозов, у пациентов с ГБ IV, как правило, не наблюдается гипогликемии, хотя в некоторых случаях содержание глюкозы может быть низким. Сывороточные уровни АЛТ и АСТ повышены умеренно [47]. Характерным морфологическим признаком ГБ IV является наличие в цитоплазме гепатоцитов светло-эозинофильных включений округлой, овальной и бобовидной формы с «оптически пустым» ободком по периферии, ШИК-позитивных, устойчивых к амилазе (так называемые гликогеновые тельца) [24, 61–64].

Прогноз неблагоприятный, хроническая печеночная недостаточность обычно приводит к смерти больных к 3–5 годам, реже отмечается летальный исход детей до 8 лет [47, 57, 65]. Значительно реже ГБ IV может протекать без прогрессирования фибротических изменений в печени и развития печеночной недостаточности [66, 67]. В настоящее время никакие методы казуальной терапии, кроме трансплантации печени, при ГБ IV не описаны [47]. В научной литературе имеются единичные сообщения о том, что после трансплантации депозиты патологического гликогена в тканях существенно уменьшаются, так как печень донора может являться источником амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы. Пятилетняя выживаемость детей с ГБ IV после трансплантации печени составляет около 70% [68–71].

Таким образом, ГС развивается при различной патологии печени, и его своевременная диагностика позволяет скорректировать терапию и тактику ведения пациента, тем самым улучшив прогноз заболевания. 

Список литературы находится в редакции.