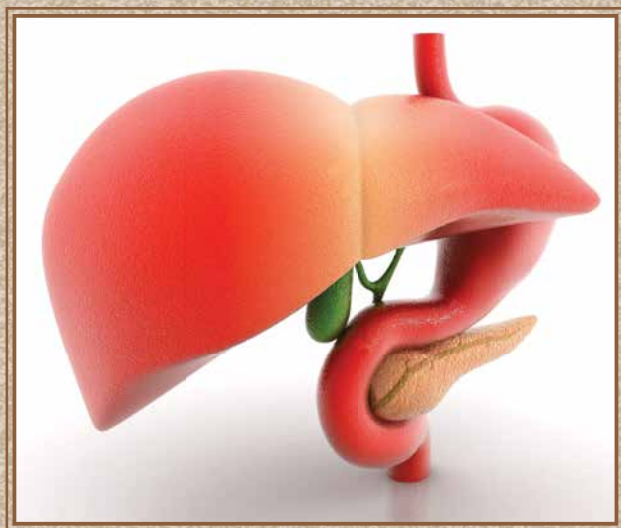




**И.Н. ЗАХАРОВА, М.И. ПЫКОВ, А.Н. ГОРЯЙНОВА,
Е.А. ФИЛИППОВА**

41



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОМЕГАЛИЙ У ДЕТЕЙ

**Учебное пособие
2-е издание**

МОСКВА • 2015

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
Решением Ученого совета
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России
26 мая 2015

И.Н. ЗАХАРОВА, М.И. ПЫКОВ, А.Н. ГОРЯЙНОВА,
Е.А. ФИЛИППОВА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОМЕГАЛИЙ
У ДЕТЕЙ

Учебное пособие

Москва
2015

Захарова И.Н., Пыков М.И., Горяйнова А.Н., Филиппова Е.А. Дифференциальная диагностика гепатомегалий у детей: учеб.пособие / И.Н.Захарова, М.И.Пыков, А.Н.Горяйнова; ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». – М.: ГБОУ ДПО ОЗМАПО, 2015.- 200 с. ISBN 978-5-7249-2363-7

Цель учебного пособия – дать характеристику основным причинам гепатомегалии у детей и помочь врачу-педиатру в выборе оптимального пути обследования ребенка с синдромом гепатомегалии.

Содержание пособия соответствует основной профессиональной образовательной программе послевузовского профессионального и дополнительного профессионального образования по специальности «Педиатрия».

В учебном пособии приведены основные клинические и лабораторные признаки, распространенность, патогенез, генетическая детерминированность и прогноз заболеваний, способных вызвать синдром гепатомегалии у детей различных возрастных групп. Определены наиболее важные инструментальные, лабораторные способы обследования ребенка с гепатомегалией, необходимые для проведения дифференциального диагноза и выбора терапии. На клинических примерах рассмотрены редкие и трудные для диагностики случаи гепатомегалии у детей.

Данное учебное пособие подготовлено сотрудниками кафедры педиатрии и лучевой диагностики с участием сотрудников Учебно-методического управления в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Пособие предназначено для врачей-педиатров, врачей общей практики, семейных врачей.

УДК 616.36
ББК 57.3

Табл. 26. Ил.: 77. Библиогр.: 123 назв.

Рецензенты: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО – **Лоранская И.Д.**

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГШБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – **Харитонов Л.А.**

ISBN 978-5-7249-2363-7

©ГБОУ ДПО РМАПО, 2015



Захарова Ирина Николаевна – заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный педиатр Центрального федерального округа РФ, член Исполкома Союза педиатров России, Председатель Диссертационного Совета Д 208.071.01, Председатель сертификационной комиссии врачей-педиатров МИДа, полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN), член Европейского общества иммунологов и аллергологов (EAACI).



Пыков Михаил Иванович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики детского возраста ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, Вице-президент Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. Член трех защитных докторских советов.



Горяйнова Александра Никитична – доцент кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кандидат медицинских наук, член Европейской педиатрической академии (European Academy of Paediatrics – EAP).



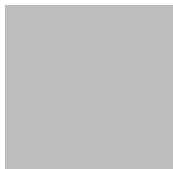
Филиппова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики детского возраста ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, заведующая отделением ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ААА – антиактиновые антитела
АИГ – аутоиммунный гепатит
АМА – антимитохондриальные антитела
АлАт – аланинаминотрансфераза
АсАт – аспаратаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГАГ – гликозаминогликаны
ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза
ГФС – гемофагоцитарный синдром
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ – компьютерная томография
МКБ-10 – Международная классификация болезней десятого пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РФМК – растворимый фибрин мономерный комплекс
ТДГБ – Тушинская детская городская больница
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦНС – центральная нервная система
ЩФ – щелочная фосфатаза
ALKM-1 – антитела к микросомам печени и почек
ALC-1 – антитела к печеночному цитозольному протеину
ALCL – анапластическая крупноклеточная лимфома
ANA – антиядерные антитела
CMV – цитомегаловирус
ECHO – вирусы рода энтеровирусов
HAV – вирус гепатита А
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HDV – вирус гепатита D (дельтавирус)
HES – гиперэозинофильный синдром
HGV – вирус гепатита G
HLH – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
IgA,M,G – иммуноглобулины А, М, G
NAFLD – неалкогольная жировая болезнь печени у детей
pANCA – ацитоплазматические антитела типичные перинуклеарные антинейтрофильные
SMA – антитела к антигенам гладкомышечных клеток

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
1. Топография печени	8
<i>Контрольные тестовые задания</i>	10
2. Классификация основных причин гепатомегалии	12
<i>Контрольные тестовые задания</i>	15
3. Обследование ребенка с гепатомегалией	16
3.1. Жалобы	16
3.2. Сбор анамнеза	16
3.3. Осмотр ребенка	17
3.4. Инструментальные методы обследования	17
3.5. Лабораторная диагностика при гепатомегалиях у детей	22
<i>Контрольные тестовые задания</i>	25
4. Ведущие причины гепатомегалии у детей	27
4.1. Инфекционно-воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей	27
4.2. Гепатомегалии, обусловленные приобретенными нарушениями метаболизма	45
4.3. Наследственные нарушения метаболизма	50
4.4. Паразитарные заболевания как причина гепатомегалии	74
4.5. Болезни крови и гепатомегалия	90
4.6. Опухоли печени как причина гепатомегалии	97
4.7. Семейные гемолитические гипербилирубинемии	100
4.8. Заболевание сосудов печени	103
4.9. Аномалии развития желчевыводящих путей	104
<i>Контрольные тестовые задания</i>	108
5. Гепатомегалия и желтуха у детей	112
<i>Контрольные тестовые задания</i>	118
6. Острая и хроническая печеночная недостаточность у детей с гепатомегалией	121
6.1. Острая хроническая печеночная недостаточность	121
6.2. Хроническая печеночная недостаточность. Цирроз печени	121
<i>Контрольные тестовые задания</i>	127
6.3. Профилактика прогрессирующей хронической болезни печени у детей	128
Заключение	132
Глоссарий	134
Список литературы	138
Основная	138
Дополнительная	142
Об авторах	145



ВВЕДЕНИЕ

Гепатомегалия является одним из самых частых симптомов у детей. Известно, что при любом инфекционном и неинфекционном заболевании может отмечаться увеличение печени, особенно при наличии токсикоза. Спектр заболеваний, которые могут стать причиной гепатомегалии, неуклонно расширяется, одновременно появляются новые возможности в терапии ранее малоизученных врожденных и приобретенных нарушений метаболизма, сопровождающихся увеличением печени. Гепатомегалия сопровождает сепсис, является одним из ранних клинических признаков лейкоза, выявляется при системных заболеваниях соединительной ткани, гломерулонефрите с нефротическим синдромом, новообразованиях печени, болезнях накопления, развитии недостаточности кровообращения.

Увеличение размеров печени может быть результатом нарушения ее функции при отравлениях, передозировке медикаментов, почечной недостаточности. Нередко (но не всегда) гепатомегалии сопутствуют увеличение живота, желтуха, развитие геморрагического синдрома, отставание в физическом и психомоторном развитии. Для постановки правильного диагноза могут потребоваться сложный и длительный поиск, включающий изучение семейного анамнеза, проведение генетического обследования, современные лабораторные и инструментальные методы исследования. В связи с развитием массового туризма, миграцией населения стало возможным появление среди детей инфекционных и паразитарных заболеваний, которые прежде не встречались на территории Российской Федерации (редких вариантов паразитарных болезней, малярии), но в клинической картине имеют синдром гепатомегалии.

В 1955 году увидело свет первое издание фундаментальной монографии выдающегося английского гепатолога Шейлы Шерлок «Заболевания печени и желчевыводящих путей». Касаясь спорных вопросов диагностики и лечения заболеваний печени, Шейла Шерлок подчеркивала, что неважно, у кого наблюдается больной, важно, чтобы прежде всего это был хороший врач, способный разработать план обследования и помочь больному. Врач-педиатр должен работать в постоянном контакте с инфекционистом, хирургом, специалистом лучевой диагностики, клиническим фармакологом, поскольку от быстроты постановки диагноза зависят лечение, прогноз для здоровья и жизни ребенка. Умение врача-педиатра провести правильный дифференциальный диагноз снижает вероятность развития острой и хронической печеночной недостаточности, позволяет своевременно определить тактику ведения ребенка.

В пособии приведены клинические примеры заболеваний, сопровождавшихся гепатомегалией, у детей различных возрастных групп из Российской Федерации и ближнего зарубежья, находившихся на обследовании и лечении в Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой (Москва) в течение нескольких лет. К сожалению, анализ показывает, что в ряде случаев имела место недооценка анамнеза, состояния ребенка, результатов осмотра и обследования. Надеемся, что наше пособие поможет врачу-педиатру выбрать наиболее приемлемый путь диагностики заболеваний, в структуру которых входит синдром гепатомегалии.

1

ТОПОГРАФИЯ ПЕЧЕНИ

В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10) термин **гепатомегалия** имеет шифр R16.0

Печень (hepar, liver) – самый большой внутренний орган человека. Масса печени у новорожденных составляет 1/18 от массы тела (4,3%) и 1/50 (2,3–3%) у детей старше 12 лет и взрослых. Первоначальная масса печени при рождении удваивается к 8-10 месяцам жизни и утраивается к 2-3 годам. Наиболее интенсивный рост печени отмечается у детей 14-15 лет, к окончанию подросткового периода масса печени составляет 1300-1400 г. Отличительными особенностями строения печени у детей раннего возраста (особенно первого года жизни) являются обильная васкуляризация, слабое развитие соединительной ткани, недостаточная дифференцировка паренхимы, маленькие (по сравнению с детьми старшего возраста) размеры гепатоцитов и наличие двуядерных клеток. Дольчатость печени заметна только в возрасте 12 месяцев, и лишь к 8 году жизни ребенка печень имеет строение, аналогичное строению печени взрослого человека.

Печень расположена непосредственно под диафрагмой, в правом верхнем отделе брюшной полости и влево от срединной линии (рис. 1). Верхняя граница правой доли печени при максимальном вдохе располагается на уровне IV межреберного промежутка по правой среднеключичной линии.

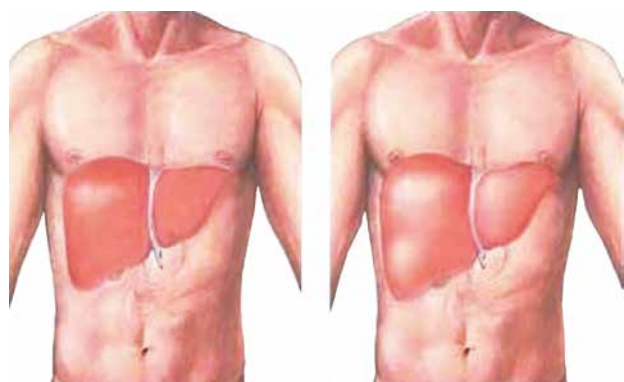


Рис. 1. Нормальные размеры печени Гепатомегалия

Верхняя точка левой доли печени достигает V межреберного промежутка по левой парастернальной линии. Верхний край печени имеет несколько косое направление, проходящее по линии от IV правого ребра до хряща V левого ребра. Передненижний край справа по подмышечной линии находится на уровне X межреберного промежутка. Его проекция совпадает с краем реберной дуги по правой срединноключичной линии. В этой области передний край печени отходит от реберной дуги и тянется косо влево и вверх, по средней линии он проецируется на середину расстояния между пупком и основанием мечевидного отростка. Далее передний край печени перекрещивает левую реберную дугу и на уровне VI реберного хряща по левой парастернальной линии переходит в верхний край. Анатомически в печени выделяют две доли – правую и левую.

Педиатрами и терапевтами для определения размеров печени может использоваться методика перкуссии печени по М.Г. Курлову [2]. Для определения верхней границы абсолютной тупости печени применяется «тихая» перкуссия, которая проводится сверху вниз. Перкуторная граница отмечается по верхнему краю пальца-пlessиметра. Вначале определяется верхняя граница печени по правой среднеключичной линии.

Для определения верхней границы абсолютной тупости печени по срединной линии проводится перпендикуляр от верхней границы печени по правой среднеключичной линии к срединной линии живота.

Для выявления нижней границы печени проводится аналогичное выстукивание по правой среднеключичной линии, срединной линии живота снизу вверх методом тихой перкуссии. Перкуторная граница отмечается по нижнему краю пальца-пlessиметра. После этого можно определить размеры печени:

- расстояние от верхней до нижней границ печени по среднеключичной линии;
- расстояние от условной верхней до нижней границы печени по срединной линии живота;
- расстояние от условной верхней границы печени по срединной линии живота до нижней границы по левому реберному краю.

Размеры печени уменьшаются в пределах 0,5–1 см при низком росте и увеличиваются в пределах 0,5–1 см. при высоком росте.

Величина абсолютной печеночной тупости зависит от возраста ребенка (табл. 1).

Таблица 1
Размеры печени по М.Г. Курлову в зависимости от возраста (в см)

Линии измерения	Возраст детей			
	1–3 года	4–7 лет	8–12 лет	старше 12 лет
Правая среднеключичная	5	6	8	10
Срединная	4	5	7	9
Левая косая	3	4	6	8

У лиц с гиперстеническим типом телосложения печень может занимать левую половину брюшной полости при высокорасположенном и непальпируемом нижнем крае. У лиц с гипостеническим типом телосложения и очень острым подгрудинным углом печень может занимать правую половину брюшной полости, а ее край может пальпироваться ниже края реберной дуги, правее середины прямой мышцы живота. Таким образом, пальпируемый край печени не всегда указывает на наличие гепатомегалии.

У здоровых детей раннего возраста о размерах печени судят по верхней границе, установленной перкуторно, и по нижней, определяемой при перкуссии или пальпации (табл. 2).

Таблица 2
Средний вертикальный размер печени у детей
(Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999)

Возраст ребенка	Размер печени (см)
при рождении	5,6–5,9
2 месяца	5
1 год	6
2 года	6,5
3 года	7
4 года	7,5
5 лет	8
12 лет	9

При выявлении гепатомегалии посредством пальпации следует удостовериться в том, что пальпируется именно печень, а не какое-либо другое образование, расположенное в правом верхнем квадранте живота (например, желчный пузырь, опухоль толстой кишки или каловые массы в ней).

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ:

Инструкция: выберите один правильный ответ

1. Укажите относительную массу печени у новорожденных:

1. 1/3 от массы тела
2. 1/6 от массы тела
3. 1/18 от массы тела
4. 10% от массы тела
5. 30% от массы тела

Правильный ответ: 3

2. Укажите относительную массу печени у подростков и взрослых:

1. 1/6 от массы тела
2. 1/10 от массы тела
3. 1/30 от массы тела
4. 1/50 от массы тела
5. 1/100 от массы тела

Правильный ответ: 4

3. В каком возрасте строение печени ребенка соответствует строению печени взрослого человека?

1. 12 месяцев
2. 2 года
3. 8 лет
4. 12 лет
5. 18 лет

Правильный ответ: 3

4. Перечислите основные морфологические особенности строения печени ребенка первого года жизни:

1. обедненная васкуляризация, выраженная дольчатость, слабое развитие соединительной ткани
2. обильная васкуляризация, слабое развитие соединительной ткани, недостаточная дифференцировка паренхимы
3. обильная васкуляризация, выраженная дольчатость и дифференцировка паренхимы
4. обедненная васкуляризация, слабое развитие соединительной ткани, выраженная дифференцировка паренхимы
5. обильная васкуляризация, отсутствие дольчатости, выраженная дифференцировка паренхимы

Правильный ответ: 2

2

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН ГЕПАТОМЕГАЛИИ

В настоящее время в мире насчитывается около 300 причин гепатомегалии.

По мере совершенствования диагностики и внедрения новых методов исследования изменялась трактовка причин, способных привести к увеличению печени. Однако, независимо от уровня знаний и имеющихся методов обследования, врачи всегда старались определить связь гепатомегалии с развитием воспаления, нарушением обмена веществ, холестазом.

Одна из первых современных классификаций причин гепатомегалии была представлена W.A. Walker et al. в 1975 году (табл.3).

Классификация гепатомегалий, представленная в электронных ресурсах (Wikipedia), даёт более расширенную характеристику причин увеличения печени (табл. 4).

Таким образом, при определении причины гепатомегалии следует учитывать, что основную группу факторов, способствующих увеличению печени, составляют инфекционно-воспалительные заболевания, которые должны быть исключены в первую очередь. Некоторые инфекционно-воспалительные заболевания печени (в частности гепатит С) не имеют яркой манифестации и в подавляющем большинстве случаев протекают бессимптомно или имеют мало выраженные клинические признаки. Второе место по частоте занимают аномалии развития желчевыводящих путей, особенно актуальные у новорожденных и детей раннего возраста.

Таблица 3
Причины гепатомегалии у детей
(W.A. Walker et al., 1975)

Патогенетические механизмы развития гепатомегалии	Заболевания, вызывающие гепатомегалию
Воспаление	• Врожденные инфекции (токсоплазмоз, герпес, цитомегаловирусная инфекция, фетальный синдром краснухи) • Гепатит А, В, С • Абсцесс печени (амебный, бактериальный) • Токсокароз, шистосоматоз • Токсическое и лекарственное поражение печени • Обструкция внутри- и внепеченочных желчных путей
Нарушение оттока крови и желчи	• Цирроз печени • Болезнь Вильсона • Стеноз или тромбоз воротной и селезеночной вены • Миелоидная метаплазия • Воздействие винилхлорида • Атрезия желчных протоков • Сердечная недостаточность
Болезни обмена веществ	• Гликогенозы • Мукополисахаридозы • Болезнь Гоше • Болезнь Нимана-Пика • Ганглиозидоз GM1 • Дефицит α1-антитрипсина • Амилоидоз • Порфирии • Болезнь Вильсона
Инфильтративное поражение	• Гемолитическая болезнь новорожденных • Метастазы опухоли • Гистиоцитоз Х • Лейкоз • Лимфома • Гепатома • Гемохроматоз • Амилоидоз • Внекостномозговое кроветворение
Первичное поражение печени	• Первичный билиарный цирроз • Врожденный фиброз печени • Мультикистоз печени и почек • Наследственная геморрагическая телеангиэктазия
Гиперплазия купферовских клеток	• Сепсис • Гранулематозный гепатит • Гипервитаминоз А

Таблица 4
Основные причины гепатомегалии
(Wikipedia, 2015)

1. Инфекция/воспаление:

- Гепатиты -
 - вирусные (причинами которых могут быть вирусы гепатита А, В, С, D, Е, G, Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, герпес, Коксаки, краснуха и другие);
 - бактериальные (сепсис, бактериальный эндокардит, бруцеллез, лептоспироз, абсцесс печени, болезнь кошачьих царапок);
 - связанные с другими инфекциями (риккетсии, грибковые поражения, малярия, токсоплазмоз, аскаридоз, токсокароз, шистосомиаз, амелиаз);
 - вызванные токсическим поражением печени;
 - вызванные аутоиммунными заболеваниями;
 - вызванные аутовоспалительными заболеваниями;
- Холангиты.

2. Обструкции билиарного тракта:

- билиарная атрезия;
- болезнь Кароли;
- синдром Алажиля.

3. Гемолитические анемии:

- при гемоглобинопатиях;
- гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия;
- изоиммунная гемолитическая анемия;
- талассемия;
- врожденная дизэритропоэтическая анемия.

4. Заболевания сердечно-сосудистой системы.

5. Травмы печени.

6. Сосудистые нарушения:

- синдром Бадда-Киари.

7. Неопластические процессы:

- гемангиома печени;
- гепатоцеллюлярный рак печени;
- миелома;
- болезнь Ходжкина;
- лейкоз;
- лимфома;
- метастазы.

8. Приобретенные нарушения метаболизма:

- неалкогольный стеатогепатит;
- синдром Мориака;
- полное парентеральное питание;
- мальнотритивный синдром;

9. Врожденные нарушения метаболизма:

- Болезни накопления (или лизосомные болезни накопления)
- Врожденные нарушения метаболизма, не связанные с лизосомными нарушениями.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ:

Инструкция: Выберите один правильный ответ.

1. Какая группа заболеваний является наиболее частой причиной гепатомегалии у детей?

1. аномалии развития желчевыводящих путей
2. врожденные гемолитические анемии
3. инфекционно-воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей
4. лизосомные болезни накопления
5. заболевания сердечно-сосудистой системы

Правильный ответ: 3

2. К приобретенным нарушениям метаболизма относится:

1. болезнь Кароли
2. болезнь Нимана-Пика
3. болезнь Помпе
4. синдром Мориака
5. гемофагоцитарный синдром

Правильный ответ: 4

3. К какой группе причин гепатомегалии относится болезнь Ходжкина?

1. инфекционно-воспалительные заболевания печени
2. наследственные нарушения метаболизма
3. неопластические заболевания
4. аномалии развития билиарного тракта
5. приобретенные гемолитические анемии

Правильный ответ: 3

4. Какое заболевание, вызывающее гепатомегалию, относится к врожденным нарушениям метаболизма?

1. неалкогольный стеатогепатит
2. болезнь Гоше
3. синдром Киари
4. билиарная атрезия
5. синдром Алажиля

Правильный ответ: 2

ОБСЛЕДОВАНИЕ РЕБЕНКА С ГЕПАТОМЕГАЛИЕЙ

В процессе диагностики причин гепатомегалии можно выделить несколько этапов обследования, каждый из которых важен и не может быть пропущен [2, 8, 9, 12].

3.1. Жалобы

Известно, что у детей, особенно раннего возраста и подростков, жалобы не всегда отражают клинику болезни. Однако при выявлении гепатомегалии необходимо обратить внимание на 3 группы жалоб:

- астеновегетативного характера (слабость, головные боли, головокружение, вялость, лабильность настроения, раздражительность, потливость, нарушение сна);
- гастроэнтерологические (снижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота, рвота, отрыжка, изжога, боли в животе, изменение окраски стула, его частоты, признаки стеатореи);
- характеризующие воспалительную реакцию (лихорадка, потеря массы, миалгии и артралгии, экзантемы).

3.2. Сбор анамнеза

Сбор анамнеза включает два главных компонента: уточнение анамнеза заболевания и анамнеза жизни. Известный советский педиатр, академик Александр Фёдорович Тур говорил: «Анамнез или расспрос об обстоятельствах, предшествовавших и сопутствовавших данному заболеванию, является очень важным моментом в общем обследовании» [А.Ф. Тур. Пропедевтика детских болезней. 1957].

Анамнез заболевания: при осмотре, опросе ребенка и его родственников важно уточнить время появления первых признаков заболевания, выявить факторы, предшествующие манифестации болезни, особенности течения заболевания в динамике. При сборе анамнеза необходимо соблюдать корректность в отношении детей из социально неблагополучных семей и подростков, но при этом стараться выявить наличие вредных привычек (токсикомании, наркомании, алкоголизма), ранних половых контактов.

Анамнез жизни: согласно А.Ф. Туру [1957], наиболее «целесообразно начать сбор анамнеза жизни с уточнения возраста родителей, их профессии и условий жизни и работы»; далее уточнить акушерский анамнез (гестозы, внутриутробные инфекции, угроза прерывания, анемии); гинекологический анамнез матери (наличие воспали-

тельных заболеваний, аборт, выкидыши); течение настоящей беременности и родов (вес, рост, оценка по шкале Апгар, реанимационные мероприятия); соматическое здоровье обоих родителей; национальность (некоторые заболевания характерны только для определенных этнических групп); родственность брака; место рождения ребенка (эндемичность по определенным заболеваниям местности, например, малярия); вредные привычки родителей (курение, токсикомания, наркомания, алкоголизм); перенесенные оперативные вмешательства и гемотрансфузии; эпидемиологические данные (контакт с инфекционными больными, паразитарные заболевания, посещение других стран, эпидемическая обстановка места проживания); профилактические прививки (сроки проведения, наличие осложнений); ранее проводимое лечение; аллергологический анамнез (поллиноз, пищевая и лекарственная аллергия, контактный дерматит); генеалогический анамнез (состояние здоровья родственников).

3.3. Осмотр ребенка

Во время осмотра ребенка на высокую вероятность заболеваний печени указывают следующие симптомы:

- Желтушное окрашивание кожных покровов, слизистых и склер.
- Пигментация.
- Печеночный запах.
- Сухость и шелушение кожи.
- Расчесы.
- Геморрагическая сыпь.
- Ксантомы и ксантелазмы.
- Телеангиоэктазии.
- Депигментация и выпадение волос.
- Потеря или избыток массы.
- «Барабанные палочки».
- Исчерченность ногтей.
- Гинекомастия.
- Венозная сеть на передней брюшной стенке в виде «головы медузы».
- Кольцо Кайзера–Флейшера по периферии радужной оболочки.
- Неприятный привкус во рту.
- Стоматиты и гингивиты.
- Увеличение лимфатических узлов.
- Асцит.
- Неврологические нарушения, задержка (нарушение) психомоторного и физического развития.

3.4. Инструментальные методы обследования

При обследовании ребенка с гепатомегалией необходимо одновременное назначение инструментальных и лабораторных методов, учитывая, что у детей раннего возраста возможно быстрое прогрессирование холестаза и цирроза. Инструментальные методы исследования уже на ранних этапах могут оказать неоценимую помощь в ранней диагностике заболевания.

Таблица 5

Характеристика инструментальных методов обследования при гепатомегалии.

№ п/п	Название метода	Доступность	Достоинства
1	Ультразвуковое исследование	Общедоступно	Возможность быстрого обследования. Неинвазивный метод
2	Ультразвуковое исследование с доплерографией	Общедоступно	Оценка печеночного кровотока, позволяющая на ранних стадиях диагностировать портальную гипертензию
3	Компьютерная томография	Имеет ограниченное применение из-за большой лучевой нагрузки	Выявляет очаговые и диффузные изменения печени, аномалии развития желчевыводящих путей
4	Компьютерная томография с контрастированием	Имеет ограниченное применение из-за большой лучевой нагрузки	Выявляет изменения печеночного кровотока
5	Спиральная компьютерная томография	Дорогостоящий метод, имеет ограниченное применение из-за большой лучевой нагрузки	Имеет более высокую разрешающую способность, по сравнению с обычной компьютерной томографией
6	Магнитно-резонансная холангиография	Дорогостоящий метод, имеет ограниченное применение	Более правильно и полно, по сравнению с предыдущими методами, отражает состояние билиарного тракта, позволяет с большой точностью оценить морфологические изменения при аномалиях желчного тракта и степень перипортального фиброза
7	Гепатосцинтиграфия с технецием-99m мемброфенином иминодиацетатом. Может быть проведена с одnofотонной эмиссионной компьютерной томографией и позитронной эмиссионной томографией	Имеет ограниченные показания к применению	Является точным методом в диагностике кист холедоха, экстрапеченочной билиарной атрезии. Позволяет получить информацию о кровотоке и тканевом метаболизме печени
8	Лапароскопия	Имеет ограниченные показания к применению	Позволяет уточнить характер изменений со стороны гепатобилиарной системы, особенно при экстрапеченочных вариантах билиарной атрезии
9	Ретроградная холецистохолангиография	Имеет технические ограничения у детей первых месяцев жизни	Показана в диагностически трудных ситуациях у детей с интрапеченочными и экстрапеченочными вариантами билиарной атрезии

У каждого из инструментальных методов имеются достоинства и недостатки, однако последовательное использование неинвазивных и инвазивных методов обследования помогает верифицировать диагноз (2,3,4).

Показаниями для ультразвукового исследования (УЗИ) печени, как наиболее доступного инструментального метода, являются многие клинические симптомы и жалобы больного [8]. УЗИ проводится при болях в животе, объемном образовании, желтухе, желудочно-кишечном кровотечении, клинике острого живота. Самой частой причиной для ультразвукового исследования органов брюшной полости является гепатомегалия.

При ультразвуковом исследовании обычно не проводятся измерения вертикальных размеров печени, так как сделать это довольно трудно. Измеряется максимальный передне-задний размер или толщина правой доли печени. Иногда возникает необходимость оценки угла соединения диафрагмальной и висцеральной поверхностей печени. Угол правой доли в норме составляет 45–75°, левой – 45°. Увеличение угла, его закругление происходит при паренхиматозных изменениях печени и чаще всего наблюдается при циррозе, хроническом гепатите, жировой инфильтрации. Большое значение в последнее время приобретает доплеровское исследование сосудов печени и воротной системы для оценки нормального кровотока с целью исключения синдрома портальной гипертензии [8]. Печень получает кровь из двух сосудистых систем – из воротной вены и общей печеночной артерии. По последней поступает около 1/3 всей необходимой для печени крови. При тяжелых диффузных поражениях печени меняется кровоток в общей печеночной артерии. В острых ситуациях артерия расширяется с увеличением общего количества притекающей крови (увеличиваются систолическая и диастолическая скорости). При хронических поражениях артериальный кровоток также увеличивается, но одновременно отмечается повышение относительных показателей – индекса резистентности (RI) и пульсационного индекса (PI) на фоне снижения диастолической скорости.

При компьютерной томографии изображение печени получается в виде последовательных горизонтальных 10–12 срезов, что позволяет выявить очаговые и диффузные заболевания печени, признаки стеатоза и гемохроматоза, состояние сосудистой системы. Недостатками компьютерной томографии является высокая стоимость и лучевая нагрузка.

Магнитно-резонансная томография является самым чувствительным и дорогим методом диагностики. С помощью магнитно-резонансной томографии выявляют кисты, новообразования, гемангиомы, нарушения тока желчи, что очень важно при билиарной атрезии.

Инвазивные методы исследования (лапароскопия, ретроградная холецистохолангиография, биопсия печени) проводятся в диагностически неясных случаях: при гепатомегалиях и желтухе неясной этиологии, новообразованиях печени, подозрении на гемохроматоз, амилоидоз, липоидоз, гликогеноз (табл.5).

10	Эндоскопическое исследование	Позволяет оценить состояние вен пищевода и желудка	Необходимо для оценки состояния вен пищевода и желудка при хронической печеночной недостаточности. Показано при кровотечениях из вен пищевода и желудка
11	Биопсия печени	Имеет ограниченное применение	Диагностика врожденных и приобретенных заболеваний печени, цирроза

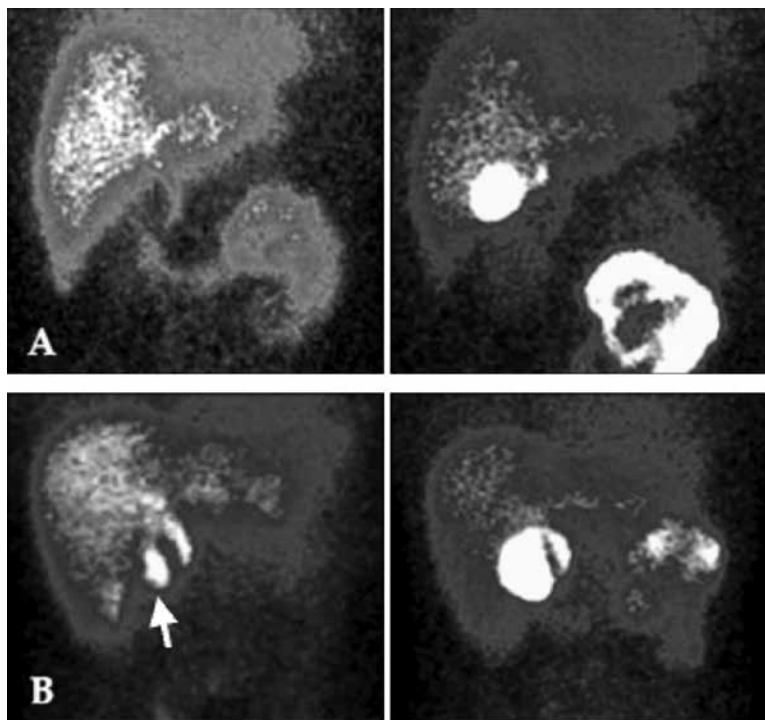


Рис. 2. Гепатобилиарная сцинтиграфия у ребенка с билиарной атрезией:
 А – до назначения урсодезоксихолевой кислоты: отсутствует контрастирование желчного пузыря, экскреция желчи непосредственно в кишечник;
 В – гепатосцинтиграфия после назначения урсодезоксихолевой кислоты: контрастируется желчный пузырь (стрелка), затем кишечник [95]



Рис. 3. Ретроградная холангиография у ребенка с аутоиммунным склерозирующим холангитом [41, 103]

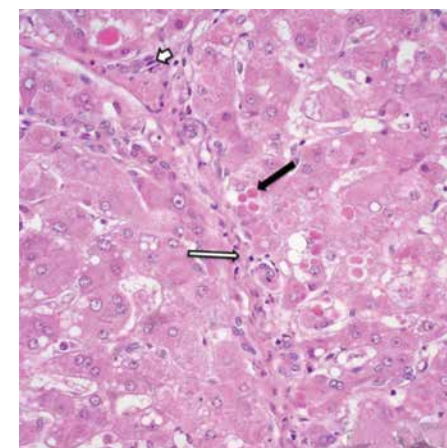


Рис. 4. Результаты биопсии печени у пациента с дефицитом α -1 антитрипсина (Wikipedia, 2015). Окраска гематоксилин-эозином. В препарате определяется скопление гранул белка (стрелки)

3.5. Лабораторная диагностика при гепатомегалиях у детей

Главной целью лабораторного обследования ребенка с гепатомегалией является оценка функционального состояния печени. В выборе биохимических показателей необходимо руководствоваться их информативностью, чувствительностью и доступностью для данного лечебно-профилактического учреждения [5]. В подавляющем большинстве случаев оценка функционального состояния печени может быть проведена в обычной клинико-биохимической лаборатории. В работе необходимо руководствоваться теми нормативными показателями, которые утверждены Минздравом и приняты в данной лаборатории, и ориентироваться на внутренние стандарты, устанавливаемые лабораторией, выполняющей исследование (табл. 6,7,8,9). С помощью небольшого набора биохимических показателей и коагулограммы можно оценить главные функции печени (синтез белка, регуляцию обмена билирубина, углеводов, липидов, гемостаза) и выявить жизнеугрожающие состояния (коагулопатии, гепатоцитолитиз, холестаз).

Таблица 6

Биохимические лабораторные показатели, рекомендуемые при гепатомегалии
(нормативы утверждены Минздравсоцразвития России, 2006 г)

Показатель	Традиционные единицы измерения	Система СИ
Аммиак	10–80 мкг%	6–47 мкмоль/л
Альдолаза	0–11 МЕ/л	0–11 МЕ/л
Аланинаминотрансфераза	7–40 МЕ/л	<0,51 мккат/л
Аспаратаминотрансфераза	10–30 МЕ/л	<0,67 мккат/л
Билирубин общий	0,3–1,2 мг%	3,4–20 мкмоль/л
Билирубин конъюгированный (прямой)	0–0,3 мг%	0–5,1 мкмоль/л
Билирубин неконъюгированный (непрямой)	0,3–0,9 мг%	3,4–13,7 мкмоль/л
γ-глутамилтранспептидаза	12–54 МЕ/л	0,2–0,9 мккат/л
Глюкоза	65–110 мг%	3,58–6,1 ммоль/л
Кислая фосфатаза	0–0,7 МЕ/л	0–11,6 нкат/л
Лактатдегидрогеназа	90–280 МЕ/л	1,50–4,67 мккат/л
Мочевая кислота	3–8 мг%	179–476 мкмоль/л
Общий белок	5,5–8 г%	55–80 г/л
Триглицериды		0,55–2,2 ммоль/л
Холестерин	<200 мг%	3–5,2 ммоль/л
Церулоплазмин	21–53 мг%	1,3–3,3 ммоль/л
Щелочная фосфатаза	30–120 МЕ/л	0,5–2,0 мккат/л

Таблица 7

Биохимические лабораторные показатели, рекомендуемые при гепатомегалии
(нормальные величины основаны на использовании реактивов фирмы Diasys)

№ п/п	Название теста	Нормативные показатели
1	Общий билирубин	17.1 мкмоль/л
2	Прямой билирубин	Не более 3,4 мкмоль/л (или не более 10% от уровня общего билирубина)
3	Непрямой билирубин	90% от уровня общего билирубина
4	Общий белок: новорожденные 1 месяц и старше взрослые	52–91 г/л 54–87 г/л 67–87 г/л
5	Сывороточный альбумин	35 – 50 г/л
6	Щелочная фосфатаза: 1–12 лет 13–17 лет взрослые	<727 ед/л Девочки <448 ед/л Мальчики <935 ед/л <258 ед/л
7	Протромбиновое время	3,4–13,7 мкмоль/л
8	АлАт	14–21 сек.
9	АсАт	Женщины <31 ед/л Мужчины <47 ед/л

Таблица 8
Лабораторная диагностика наиболее частых причин прямой и непрямой гипербилирубинемии
(В.С. Камышников, 2004)

Показатель	Заболевание или синдром				
	Гепатит	Аномалии развития желчевыводящих путей	Гемолиз	Синдром Жильбера	Первичный билиарный цирроз
Общий билирубин	↑	↑	↑	↑	↑
Прямой билирубин	↑↑	↑↑	Норма	Норма	↑
Непрямой билирубин	↑	↑	↑	↑	↑
Сывороточный альбумин	↓	Норма	Норма	Норма	↑ Глобулинов
Общий белок	Норма	Норма	Норма	Норма	Может быть повышение
Щелочная фосфатаза	↑ Может быть норма	↑ Может быть норма	Норма	Норма	↑
Протромбиновое время	Удлиняется при развитии тяжелого гепатита. Нет реакции на парентеральное введение витамина К	Удлиняется при выраженной обструкции желчевыводящих путей. Имеется положительная динамика при введении витамина К	Норма	Норма	Удлиняется, но может быть нормальным в состоянии компенсации
АлАт	↑↑ ↑↑↑↑	Норма или повышается незначительно	Норма	Норма	↑
АсАт	↑↑	Норма или повышается незначительно	Норма	Норма	↑

Таблица 9
Нормальные показатели коагулограммы у детей

Показатель	Норма
Протромбин по Квику	60–130%
Фибриноген	2,0–4,0 г/л
АЧТВ	26–36 сек
Протромбиновое время	14–21 сек.
Хагеман-зависимый фибринолиз	4–10 мин.
Антитромбин III]	75–140%
Д-димер	До 500 нг/мл
Протеин С	70–140%
Плазминоген	75–150%
РФМК	До 4 мг/мл

Анализ методов обследования детей с гепатомегалией показывает, что в обширном объеме инструментальных и лабораторных исследований необходимо выбирать наиболее информативные и малоинвазивные методы.

Целью обследования ребенка с гепатомегалией является исключение аномалий развития печени и желчевыводящих путей, неопластических процессов, цирроза, тяжелого течения гепатита, гельминтоза, уточнение функционального состояния печени.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ:

Инструкция: Выберите один правильный ответ.

- Основными критериями холестаза в биохимическом анализе крови являются:
 - повышение прямого билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, γ-глутамилтранспептидазы
 - повышение непрямого билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, γ-глутамилтранспептидазы
 - снижение прямого билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, γ-глутамилтранспептидазы
 - повышение прямого билирубина, снижение щелочной фосфатазы, холестерина, γ-глутамилтранспептидазы
 - повышение прямого билирубина, щелочной фосфатазы, снижение холестерина и γ-глутамилтранспептидазы

Правильный ответ: 1

2. Для оценки белковосинтетической функции печени необходимо определение:
1. общего белка, альбумина, белковых фракций, С-реактивного белка и ревматоидного фактора
 2. общего белка, γ -глобулинов, С-реактивного белка и ревматоидного фактора
 3. общего белка, альбумина, альбумин/глобулинового коэффициента
 4. общего белка, альбумина, альбумин/глобулинового коэффициента, церулоплазмينا, криоглобулинов
 5. общего белка, альбумина, альбумин/глобулинового коэффициента, фибриногена

Правильный ответ: 3

3. Какой из перечисленных показателей биохимического анализа крови характеризует гемостатическую функцию печени:
1. щелочная фосфатаза
 2. протромбиновое время
 3. γ -глутамилтранспептидаза
 4. цитруллин
 5. альдолаза

Правильный ответ: 2

4. Выберите изменения биохимических показателей, характерные для гемолитической анемии:
1. повышение уровня общего и прямого билирубина, нормальный уровень непрямого билирубина, удлинение протромбинового времени
 2. нормальный уровень общего билирубина, повышение прямого билирубина, нормальный уровень непрямого билирубина, удлинение протромбинового времени
 3. повышение уровня общего и непрямого билирубина, нормальный уровень прямого билирубина, удлинение протромбинового времени
 4. повышение уровня общего и непрямого билирубина, нормальный уровень прямого билирубина, нормальные показатели протромбинового времени
 5. повышение уровня общего и прямого билирубина, нормальный уровень непрямого билирубина, нормальные показатели протромбинового времени

Правильный ответ: 4

4

ВЕДУЩИЕ ПРИЧИНЫ ГЕПАТОМЕГАЛИИ У ДЕТЕЙ

4.1. Инфекционно-воспалительные заболевания печени и желчевыводящих путей

4.1.1. Вирусные гепатиты.

Вирусные гепатиты – группа инфекционных заболеваний, которые вызываются различными гепатотропными вирусами и являются самостоятельными нозологическими формами, протекающими с поражением печени, что определяет течение и исход заболевания. Идентификация этиологического агента – решающий фактор при определении прогноза заболеваний и выборе эффективной противовирусной терапии.

Независимо от тяжести течения и этиологии, при гепатитах отмечаются повышение ферментов АлАт и АсАт (признак цитолиза), прямая гипербилирубинемия [2, 4, 9, 12, 22, 40, 47, 55].

4.1.1.1. Гепатит А.

Возбудителем гепатита А является РНК-содержащий вирус (вирус содержит односпиральную РНК) из семейства пикорнавирусов (HAV), не имеющий оболочки, открытый в 1973 году (рис. 5).

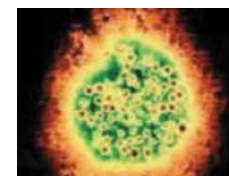


Рис. 5. Вирус гепатита А

Шифр по МКБ-10 – В15.9 (гепатит без печеночной комы), В15.0 (гепатит с печеночной комой).

Механизм передачи инфекции – фекально-оральный, очень редко парентеральный (при переливании крови инфицированного донора). Не имеет вертикального пути передачи (от матери плоду).

Патогенез. В основе патогенеза гепатита А лежит развитие умеренного синдрома гепатоцитолита. HAV не обладает значительной прямой цитопатогенностью.

Клиническая картина. Инкубационный период (от момента инфицирования до появления первых признаков гепатита) составляет от 7 до 50 дней. Манифестация заболевания обычно сопровождается высокой температурой и по некоторым признакам напоминает грипп. Интоксикация более выражена в продромальный период, когда отмечаются тошнота, зуд, рвота, лихорадка до 38–39°C, снижение аппетита. Спустя 2–4 дня моча больного темнеет, а стул, напротив, становится бесцветным. Затем проявляется желтуха на 3–7 день болезни, и с ее появлением состояние больного улучшается. Длительность заболевания гепатитом А может варьировать от 1 недели до полугода.

Для детей характерно более мягкое течение заболевания, до 90% случаев составляют субклинические варианты, часто под маской острого гастроэнтерита. Возможны рецидивы спустя 30–90 дней от начала болезни [4,9].

Методы исследования. Серологическая диагностика. На протяжении всей острой фазы гепатита А и в течение 6 месяцев с момента манифестации болезни отмечается высокий титр анти-HAV IgM в сыворотке крови. Наличие анти-HAV IgG указывает на перенесенный гепатит.

Прогноз благоприятный. В отдельных случаях возможны рецидивы болезни или затяжное течение. Сохраняется пожизненный иммунитет.

4.1.1.2. Гепатит В.

Возбудитель – вирус гепатита В (HBV) ДНК-содержащий вирус (содержит двуспиральную ДНК) относится к семейству гепаднавирусов, имеет липопротеидную оболочку, содержащую поверхностный антиген HBsAg. В частицах HBsAg определяются белковые домены (pre-S1, pre-S2, S), липидный и углеводный компоненты, рецептор полимеризованного альбумина pAR. В структуру нуклеокапсида (ядерного антигена HBcoreAg) входят субъединица HBeAg, ДНК-полимераза, протеинкиназа и ДНК (рис. 6).

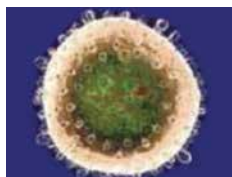


Рис. 6. Вирус гепатита В

Шифр по МКБ-10: В16.0 – острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) и печеночной комой; В16.1 – острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы; В16.2 – острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой; В16.9 – острый гепатит В без дельта-агента и без печеночной комы; В18.0 – хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом; В18.1 – хронический вирусный гепатит В без дельта-агента.

Механизм передачи инфекции. Парентеральный (переливание крови, инвазивные исследования, гемодиализ, татуировки, акупунктура, пользование общими зубными щетками), половой, вертикальный (мать – плод).

Патогенез. Вирус с током крови попадает на поверхность гепатоцитов, где под воздействием протеолитических ферментов происходит освобождение вирусной ДНК, проникновение ее в ядро и встраивание в геном клетки. Гепатоциты имеют рецептор для полиальбумина вируса (pAR). С помощью pAR вирус проникает в гепатоцит и оказывает прямое цитотоксическое действие, которое сопровождается иммуноопосредованным повреждением мембран. В ядре гепатоцита формируется сердцевина вируса – ядерный антиген (HBcore), компоненты оболочки – в цитоплазме. HBV способен реплицироваться в мононуклеарных фагоцитах. Выделяющиеся в кровоток в острой фазе инфекции вирусные частицы и оболочки приводят к формированию иммунных комплексов, следствием которых являются внепеченочные проявления инфекции.

Клиника. Инкубационный период продолжается 60–180 дней. В продромальном периоде возможно развитие синдрома, подобного сывороточной болезни. В клинической картине наряду с желтухой и гепатомегалией могут присутствовать интоксикация, лихорадка, зуд, тошнота, рвота, нарушения характера стула, боли в животе, потемнение мочи, светлый стул (вплоть до ахолии, но, как правило, серого или серо-желтого цвета, глинистый). Желтуха нарастает постепенно, в течение 5–10 дней. Общая продолжительность желтушного периода колеблется в пределах от 7 дней до 1,5–2 месяцев. Для гепатита В характерны внепеченочные проявления (вследствие формирования иммунных комплексов): кожная сыпь, артралгии, хронический мембранозный гломерулонефрит, узелковый периартериит, миокардит, синдром Гийена–Барре, эссенциальная смешанная криоглобулинемия [4,9,22].

Методы исследования. Серологическая диагностика. Для диагностики гепатита В очень важны серологические методы исследования: прежде всего выявление HBsAg (антигена оболочки вируса) и анти-HBcore-IgM (антител к ядру вируса). Полная серологическая диагностика включает определение в крови HBsAg, анти-HBs-антител, HBeAg (субъединицы ядра вируса), анти-HBe-антител, анти-HBcore-антител, HBV-ДНК. HBsAg (свидетельство присутствия HBV в организме ребенка) определяется в крови в течение 2 недель – 2 месяцев до появления симптомов болезни и сохраняется в течение 2–3 месяцев. Анти-HBs-антитела сменяют HBsAg-антигеномию, выявляются у 80–90% больных и свидетельствуют о формировании относительного или абсолютного иммунитета. HBeAg является маркером активной репликации вируса еще до развития синдрома цитолиза и в широкой клинической практике используется редко. Наличие анти-HBe-антител подтверждает низкую контагиозность больного, их появление предшествует выздоровлению. HBcoreAg находят только в ткани печени, но наличие анти-HBcore-IgM доказывает наличие острой инфекции. Анти-HBcore-IgM появляются одновременно с манифестацией болезни и сохраняются в течение года. После элиминации вируса в течение нескольких лет определяются анти-HBcore-IgG, которые не выполняют защитной функции и постоянно фиксируются у носителей. Наиболее чувствительным показателем репликации (присутствия) вируса является определение HBV-ДНК с помощью ПЦР.

Прогноз. Относительно благоприятный. Неполная элиминация вируса отмечается у 90–98% новорожденных, 50% детей младшего возраста и 5–10% взрослых.

4.1.1.3. Гепатит С.

Гепатит С – антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом инфицирования, наиболее часто протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных форм и склонное к хронизации. Возбудитель гепатита С открыт в 1989 году, относится к РНК-содержащим вирусам семейства флавивирусов. Имеет оболочку (рис. 7). Сердцевина вируса содержит одноцепочечную молекулу РНК. К структурным белкам вируса относятся белок нуклеокапсида и гликопротеиды оболочки (Е1 и Е2/Н1), к которым вырабатываются нейтрализующие антитела. Вирус гепатита С имеет высокую степень мутации, что обуславливает изменчивость генотипов HCV и возможность одновременного инфицирования разными типами вируса.

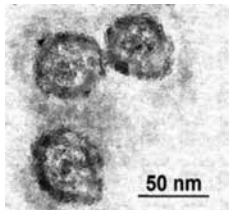


Рис. 7. Вирус гепатита С (Wikipedia, 2015)

Шифр по МКБ-10: В17.1 – острый гепатит С; В18.2 - хронический вирусный гепатит С.

Механизм передачи инфекции. Наиболее значимые пути инфицирования – переливание крови и ее продуктов, инъекции, гемодиализ, трансплантация органов. Половой, вертикальный (мать – плод) и перинатальный пути не имеют существенного значения.

Патогенез. Вирус оказывает прямое цитотоксическое действие и иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов; реплицируется в клетках системы мононуклеарных фагоцитов.

Клиника. Инкубационный период длится от 6 до 12 недель. В отличие от острого гепатита А и В, протекает с менее тяжелым поражением печени, мягко или бессимптомно. Синдром цитолиза выражен умеренно (повышение трансаминаз не более чем в 15 раз). Желтуха отмечается у 25% больных. Возможны слабость, интоксикация, зуд, артралгии, головная боль, лихорадка, диарея, спленомегалия. Нередко отмечаются внепеченочные проявления: васкулит, синдром Шегрена, смешанная криоглобулинемия, мембранозно – пролиферативный гломерулонефрит [40].

Методы исследования. Серологическая диагностика. Самым ранним маркером репликации вируса является HCV-РНК, которая определяется в крови больного методом ПЦР. HCV-РНК фиксируется спустя несколько недель после инфицирования. ПЦР-диагностика HCV не используется как рутинный метод обследования больных с гепатитом С. В клинической практике для подтверждения диагноза гепатита С более распространено определение анти-HCV-антител с помощью иммуноферментного анализа. Анти-HCV-антитела у 60% больных определяются в острой фазе болезни, у 35% –

спустя 3–6 месяцев после инфицирования. В разгар болезни у больных гепатитом С имеется феномен «серологического окна». Около 5% пациентов, инфицированных HCV, не имеют анти-HCV-антител. Антитела могут отсутствовать у детей, получающих иммунодепрессанты. При полном излечении или формировании носительства анти-HCV-антитела сохраняются в течение длительного времени [40].

Прогноз. Неблагоприятный. В 85% случаев гепатит имеет хроническое течение. Отрицательный результат теста на HCV-РНК, отсутствие признаков цитолиза и нарушений функции печени не являются подтверждением полной элиминации вируса.

4.1.1.4. Гепатит D.

Гепатит D или гепатит-дельта (δ) — вирусная антропонозная инфекция с парентеральным механизмом инфицирования. Парентеральный вирусный гепатит D вызывается дефектным РНК-вирусом (сателлитом) вируса-помощника HBV с размером генома 19 нм. Относится к семейству Deltavirus, откуда гепатит D и получил своё название [4,9].

Важнейшей особенностью Deltavirus является его облигатная зависимость от наличия вспомогательного вируса, в роли которого выступает вирус гепатита В. Только при его наличии в организме человека возможна репликация возбудителя дельта-инфекции, и потому вирус гепатита D встречается исключительно в коинфекции с вирусом гепатита В. Пути заражения сходны с таковыми при гепатите В. Дельта-гепатит характеризуется тяжелым течением.

Вирус гепатита D имеет три генотипа. I генотип традиционно считается европейским, так как чаще встречается у больных в странах южной, центральной и северной Европы. II генотип выявлен у больных из Японии, Тайваня и является причиной болезни у коренного населения Якутии. III генотип обнаружен у больных с острой коинфекцией в Перуанской части бассейна реки Амазонка, экваториальной Африке и тропической Азии.

Шифр по МКБ-10: В17.0; В18.0.

Механизм передачи инфекции. Парентеральный, аналогичный гепатиту В. Перинатальное инфицирование очень редко. Возможно одновременное инфицирование HBV и HDV (коинфекция или суперинфекция), результатом которого является развитие острого вирусного гепатита В+D. В результате своей дефектности (вирус не имеет собственных внутренней и внешней оболочек, а также полимеразы) его репликация возможна и зависит от вируса-помощника, которым является вирус гепатита В.

Патогенез. Вирус обладает гепатотропностью за счет оболочки, представленной HBsAg. Репликация вируса происходит только в гепатоцитах.

Клиника. Гепатит D встречается только у лиц, инфицированных вирусным гепатитом В, и протекает в виде острой коинфекции или суперинфекции. Инкубационный период в случае коинфекции при одновременном инфицировании составляет от 40 до 200 дней. В клинической картине возможно появление лихорадки, болей в области печени, артралгий. Желтуха нередко сопровождается астенией, вегетативными нарушениями. На 15-32 днях болезни отмечается пик повторного обострения болезни, при котором активность АсАт превышает активность АлАт. При суперинфицировании болезнь имеет острое начало с лихорадкой, болевым синдромом, нарушением функций печени, развитием отеков и асцита. При этом гепатит может приобретать молниеносное течение.

Методы исследования. Серологическая диагностика. С целью диагностики HDV-инфекции в первые 12 недель болезни рекомендуется определение анти-HDV-антител класса IgM, в более поздние сроки (после 6 недель болезни) – анти-HDV-антител класса IgG. Доказательством острого течения гепатита D является присутствие HDAg и/или HDV-РНК в сыворотке крови. Особенностью гепатита D считается способность вируса подавлять репликацию вируса гепатита В. В результате в крови больных не обнаруживают HBeAg и HBV-ДНК, титр HBsAg при этом значительно снижается. Признаки выздоровления больных гепатитом D: исчезновение HDV-РНК, HDAg, анти-HDV-антител класса IgM.

Прогноз. Относительно благоприятный, но элиминация вируса происходит редко. При суперинфекции у 68% больных отмечается персистенция HDV+HBV, способствующая прогрессированию хронического гепатита и развитию хронического гепатита у здоровых носителей HBV.

4.1.1.5. Гепатит Е.

Гепатит Е – антропонозное вирусное заболевание с фекально-оральным механизмом заражения, протекающее преимущественно доброкачественно, но с большой частотой неблагоприятных исходов у женщин в последнем триместре беременности. Возбудитель HEV относится к семейству калицивирусов (Nerevirus), не имеет оболочки, в состав вирусной частицы входят структурные белки, РНК-полимераза, геликазы, цистеин-протеаза, метилтрансфераза. Размер вирусных частиц составляет 32-34 нм, геном представлен однопонитовой кодирующей РНК. Вирус относительно неустойчив во внешней среде, гибнет при кипячении, под действием антисептиков, однако может длительно сохраняться в пресной воде.

Шифр по МКБ-10: B17.2.

Механизм передачи инфекции. Гепатит Е характерен для развивающихся стран, имеет фекально-оральный путь передачи, в основном с водой, возможен парентеральный (у наркоманов). Описаны случаи гепатита Е в США, Норвегии [55], Швеции, Дании (все пациенты работали за границей в странах, эндемичных по гепатиту Е).

Патогенез. Репликация вируса происходит только в гепатоцитах.

Клиника. Инкубационный период длится от 3 до 8 недель (в среднем продолжается 40 дней). В клинической картине преобладают желтушные формы, у детей нередко отмечается субклиническое течение [65,66,67]. Уровень трансаминаз достигает максимальных значений в первые часы болезни. Внепеченочные проявления гепатита Е очень редки из-за исключительно внутриклеточной репликации вируса. Тяжелое течение гепатита Е отмечается у беременных женщин и детей первых 2 лет жизни.

Методы исследования. Серологическая диагностика. Серологическими признаками острого гепатита Е являются анти-HEV-антитела класса IgM и IgG и/или HEV-РНК в кале. HEV-РНК определяется в конце инкубационного периода и в течение острой фазы гепатита. Анти-HEV-антитела класса IgM выявляются в течение 6–24-й недели от начала болезни, анти-HEV-антитела класса IgG обнаруживаются спустя 2 недели от начала болезни и сохраняются до 20 месяцев.

Прогноз. Благоприятный. Хроническое вирусоносительство не развивается. Летальность в популяции не превышает 4%.

4.1.1.6. Гепатит F.

Возбудителем гепатита F, видимо, являются два разных вируса, вызывающие посттрансфузионный гепатит, которые по некоторым свойствам отличаются от вирусов гепатита В, гепатита С и гепатита G [101]. Один из них был обнаружен в образцах донорской крови. Другой выделен из фекалий больного посттрансфузионным гепатитом: при заражении макак-резусов он вызывал гепатит, был способен размножаться в монослойных культурах клеток и по своим морфологическим свойствам напоминал аденовирус. Вирус гепатита F относится к ДНК-содержащим и является предполагаемым возбудителем гепатита ни -А, ни -Е с фекально-оральным механизмом передачи [101]. Изучен очень мало.

Шифр по МКБ-10: B17.8.

4.1.1.7. Гепатит G.

Вирус гепатита G (HGV) был изолирован в двух независимых лабораториях США в 1995 и 1996 годах, относится к семейству флавивирусов, содержит РНК [29].

Шифр по МКБ-10: B17.8.

Механизм передачи инфекции. Парентеральный (инъекции, переливание крови или ее продуктов). К группам повышенного риска инфицирования относятся наркоманы, больные гемофилией, медицинские работники, больные хронической почечной недостаточностью из-за частых переливаний крови. Частота выявления гепатита G методом ПЦР у детей, находящихся на регулярном диализе, достигает 26,5%. HGV выявляют у 10–20% больных хроническими гепатитами, частота носительства в популяции составляет около 1,7%. Репликация вируса происходит в печени и мононуклеарах, вирус выделяется со слюной.

Патогенез. Изучен недостаточно, вирус обладает гепатотропным и гепатотоксичным действием. Репликация вируса осуществляется в гепатоцитах и мононуклеарах. Инкубационный период не установлен.

Клиника. Имеет мягкое течение с умеренным повышением трансаминаз. Нормальные биохимические показатели могут быть у 75% пациентов. Возможно развитие холестатических форм с выраженным повышением щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы. Внепеченочные проявления не характерны. В единичных случаях отмечается молниеносное течение гепатита или хроническое, с развитием фиброза.

Методы исследования. Серологическая диагностика. Диагноз гепатита G подтверждается с помощью ПЦР (обнаружением в крови HGV-РНК). Серологические методы диагностики до настоящего времени находятся в стадии разработки.

Прогноз. Часто приобретает хроническое течение, особенно при наличии фоновых заболеваний печени. Частота выздоровления, риск развития печеночной недостаточности не установлены.

Резюме. Вирусные гепатиты не имеют патогномоничных характеристик клинического течения и гистологической картины поражения печени. Поэтому полный диагноз вирусного гепатита может быть поставлен только на основании специфических лабораторных тестов.

Таблица 10
Оценка степени активности хронических вирусных гепатитов
(В.Н. Тимченко и соавт., 2005)

Степень активности	Показатель АлАт по отношению к норме
Отсутствие активности	< 1,5
Минимальная	1,5–2,0
Низкая	2,0–5,0
Умеренная	5,0–10,0
Выраженная	> 10

Таблица 11
Оценка тяжести хронического вирусного гепатита с цитолитическим синдромом
(В.Н. Тимченко и соавт., 2005)

Степень тяжести	Печеночная энцефалопатия	АлАт (по отношению к норме)	Альбумин/глобулиновый индекс	Протромбиновый индекс (%)
Легкая	Нет	2 Н	2,5	> 60
Средней тяжести	++	3–4 Н	2,4–2,0	60–50
Тяжелая	+++	≥ 5 Н	≤ 2,0	< 50

Таблица 12
Оценка тяжести хронического вирусного гепатита с холестатическим синдромом
(В.Н. Тимченко и соавт., 2005)

Степень тяжести	Зуд	Билирубин Мкмоль/л	АлАт (по отношению к норме)	Щелочная фосфатаза	ГГТП МЕ/мл
Легкая	+	< 100	2 Н	↑	> 100
Средняя	++	100–200	3–5 Н	↑	100–300
Тяжелая	+++	≥ 200	> 5 Н	↑	> 300

Таблица 13
Специфические методы лабораторной диагностики хронических вирусных гепатитов
(В.Н. Тимченко и соавт., 2005)

Вариант гепатита	Период	Серологические маркеры
Хронический гепатит В	Обострение	HBsAg (+) анти-HBc IgM (+) анти-HBc IgG (+) HBeAg (+)
	Ремиссия	HBsAg (+) анти-HBc IgG (+)
	Репликативная фаза	HBsAg (+) HBeAg (+) анти-HBc IgM (+) анти-HBc IgG (+) ПЦР HBV ДНК (+) АлАт в 1,5 и более раз выше нормы
	Носительство (интегративная фаза)	HBsAg (+) анти-HBc IgG (+) ПЦР HBV ДНК (-) АлАт превышают нормальные показатели не более чем в 1,5 раза
Хронический гепатит С	Обострение	Анти-HCV IgM (+) Анти-HCV IgG (+) ПЦР HCV РНК (+)
	Ремиссия	Анти-HCV IgM (-) Анти-HCV IgG (+) ПЦР HCV РНК (+)

Таблица 14
Критерии тяжести вирусных гепатитов у детей
(В.Н. Тимченко и соавт., 2005)

Степень тяжести	Клинические критерии								Размеры печени и лабораторные критерии			
	Синдром интоксикации			Отечный синдром			Геморрагический синдром					
	Тошнота, снижение аппетита	Рвота	Вялость, адинамия	Снижение диуреза	Отеки	Асцит	Петехии	Кровотечение	Размеры печени (см из-под края реберной дуги)	Повышение АлАт сверх возрастной нормы	Билирубин мкмоль/л	Протромбиновый индекс %
Легкая	+								<2 см	0–15 раз	< 85	120–80
Средняя	+		+	±			±		2-5 см	15–30 раз	85-170	80–60
Тяжелая	+	+	+	+	+	+	+	+	>5 см	30–50 раз и более	>170	60–40

Таблица 15
Дифференциально-диагностические признаки вирусных гепатитов у детей
(В.Ф. Учайкин и соавт., 1994)

Диагностические признаки	Вирусный гепатит В	Вирусный гепатит А	Вирусный гепатит С	Вирусный гепатит Е	Вирусный гепатит D
Возраст больных	Все возрастные группы	Старше года	Все возрастные группы	Старше года	Все возрастные группы
Инкубационный период	2–6 мес.	14–45 дней	2 нед. – 3 месяца	15–45 дней	2 нед. – 3 месяца
Начало заболевания	Постепенное	Острое	Постепенное	Острое	Часто острое
Интоксикация в преджелтушном периоде	Слабо выражена	Выражена	Слабо выражена	Слабо выражена	Часто выражена
Интоксикация в желтушном периоде	Выражена	Слабо выражена	Отсутствует или слабо выражена	Отсутствует или слабо выражена	Выражена
Сыпь	Может быть	Отсутствует	Может быть	Отсутствует	Может быть
Тяжесть заболевания	Чаше среднетяжелые и тяжелые формы	Легкие и среднетяжелые формы	Легкие и безжелтушные формы	Легкие формы	Тяжелые и злокачественные формы
Длительность желтушного периода	3–5 нед.	1–1,5 нед.	Около 2 нед.	1–2 нед.	2–8 нед.
Формирование хронического гепатита	Нередко первично-хронический гепатит	Нет	Часто, в 20–50% случаев	Нет	Часто
Серологические маркеры	HBsAg, HBeAg, антиHBc IgM	Анти-HAV IgM	Анти-HVC	Анти-HVE	HBsAg, анти-HBe, HDV Ag, анти-HDV IgM

Таблица 16

Оценка тяжести хронического вирусного гепатита с аутоиммунным синдромом
(В.Н. Тимченко и соавт., 2005)

Степень тяжести	Артралгии	АлАт (по отношению к норме)	Альбумин/глобулиновый коэффициент	Антитела	
				К гладкой мускулатуре	К клеткам печени
Легкая	±	2 Н	2,5	+	+
Среднетяжелая	++	3–5 Н	2,4–2,0	++	++
Тяжелая	+++	> 5 Н	< 2,0	+++	+++

Учитывая актуальность хронического течения вирусных гепатитов, в оценке состояния ребенка необходимо учитывать активность болезни, её тяжесть и выраженность синдрома гепатоцитолита, холестаза (табл. 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

4.1.1.8. Гепатиты, вызванные другими вирусами.

Не имеют возрастных ограничений, встречаются и в неонатальном периоде. Характерными признаками являются выраженная гепатомегалия (до 5 см из-под края реберной дуги у новорожденных), желтушность склер, развитие тромбоцитопении, увеличение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, высокий уровень сывороточных Д-димеров, повышение уровня С-реактивного белка, щелочной фосфатазы, АлАт, АсАт. Нередки случаи анемии.

Основным методом исследования является вирусная диагностика. Приводим клинический пример гепатита у ребенка с острым течением инфекционного мононуклеоза.

Клинический пример №1. Выписка из истории болезни ребёнка С.

Анамнез жизни. Родился 10.02.2012 г. от первой беременности, протекавшей без токсикоза и гестоза. Роды в срок, гестационный возраст при рождении – 40 недель. Масса при рождении – 3500,0 г, длина – 52 см. В роддоме проведена вакцинация гепатит В и BCG. Все последующие прививки проводились согласно прививочному календарю. На естественном вскармливании находился до 2-месячного возраста. До настоящего времени не болел. Психомоторное развитие соответствует возрасту.

Анамнез заболевания. Болен с 16 декабря 2014. Заболевание началось с кашля, ринита, без подъема температуры. Согласно назначению участкового врача, получал флемоксин. 25 декабря на коже лица, верхней части груди появилась пятнисто-папулезная сыпь, температура не повышалась. Была вызвана «Скорая помощь», внутримышечно введен супрастин, положительной динамики со стороны кожных покровов не было, напротив, через несколько часов сыпь усилилась, распространилась на конечности, переднюю брюшную стенку. По «Скорой помощи» 26 декабря 2014 доставлен в больницу.

При поступлении состояние – средней тяжести. Жалуются на боли при глотании. В легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет. Из носа слизисто-серозное отделяемое. На коже лица, груди, живота ярко-розовая пятнисто-папулезная сыпь (рис. 8). Некоторые элементы сыпи с геморрагическим компонентом имеют синюшную окраску. Зев гиперемирован, миндалины увеличены, на миндалинах налет серо-белого цвета, местами сливной, в основном в виде островков. Голос громкий. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы до 1,5-2 см, больше справа, при пальпации безболезненные, подвижные. Пьет неохотно. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень +2,5-3 см, селезенка по краю реберной дуги.

Общий анализ крови:

Дата	Гем.	Эр.	Тромб.	Лейк.	Мононуклеары	п/я	с/я	Лимф.	Мон	Эоз	СОЭ
28.12.14	109	4,24	304	14,5	0		39,3	51	9,7		13
30.12.14	113	4,29	279	18,0	40	5	26	17	11	1	
04.01.15	119	4,64	352	11,9	1	3	35	35	26		8

Общий анализ мочи от 30.12.14: без патологических изменений.

Биохимический анализ крови:

Показатель	29.12.14	Норма
Общий билирубин	5	2-21 мкмоль/л
Общий белок	64	54-87 г/л
Мочевина	2,4	1,8-6 ммоль/л
Креатинин	33	35-115 мкмоль/л
АсАт	30	5-37 ед/л
АлАт	116	5-42 ед/л
ЛДГ	931	0-480 ед/л
КФК	35	24-229 ед/л
ЩФ	359	114-935 ед/л
Железо	6,4	6,3-30,1 мкмоль/л
Кальций	2,2	2,15-2,57 ммоль/л
СРБ	11,8	0-20 мг/л

Из приведенного примера видно, что у ребенка имел место синдром гепатоцитолита, активность гепатита была низкой (повышение АлАт менее, чем в 3 раза по сравнению с нормой). Течение мононуклеоза характеризовалось появлением сыпи (рис. 8), что, возможно, было спровоцировано назначением флемоксина. Известно, что у детей с инфекционным мононуклеозом возможно развитие гепатита [105].



Рис. 8. Острое течение инфекционного мононуклеоза у ребенка 2 лет. Гепатит. Печень +2,5-3 см. АлАт – 116 ед/л. Экзантема

4.1.2. Аутоиммунный гепатит.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) является тяжелым хроническим воспалительным заболеванием печени неизвестной этиологии, которое встречается как у детей, так и у взрослых. Диагноз базируется на характерных гистологических, клинических, биохимических и серологических признаках. Ведущими критериями АИГ являются гипериммуноглобулинемия (за счет IgG), наличие циркулирующих аутоантител и положительный ответ на иммуносупрессивную терапию. Чаще болеют девочки и женщины. Частота АИГ в среднем составляет 1/100000-1/200000 населения [79, 86, 96].

Клинические проявления АИГ отличаются большой гетерогенностью. Гепатит может иметь длительное течение с периодами снижения и нарастания активности.

Клиническая манифестация различна: от асимптоматического течения болезни до тяжелого гепатита с желтухой и даже до молниеносного течения, требующего трансплантации печени. Общим неспецифическим клиническим симптомом являются артралгии в области мелких суставов [19, 21, 41, 49, 79, 86, 96, 103].

Шифр по МКБ-10: B17.8

Неспецифические симптомы АИГ:

- утомляемость,
- сонливость,
- парестезии,
- анорексия,
- тошнота,
- боли в животе,
- сухость кожи,
- зуд,
- лихорадка (в 21% случаев),
- витилиго,
- асцит и отеки.

Осмотр больного АИГ может не выявить никаких симптомов, но гепатомегалия, спленомегалия, желтуха требуют исключения хронического заболевания печени. У больных с желтухой билирубин редко превышает 110 мкмоль/л, т.е. ярко выраженной

желтушности кожного покрова у больных с АИГ, как правило, не бывает. Начало болезни возможно задолго до клинической манифестации. Это подтверждается гистологическими исследованиями, которые позволяют обнаружить признаки хронического гепатита, фиброз. Гистологические данные при АИГ не имеют специфических характеристик и сходны с другими вариантами хронических заболеваний печени (рис. 9, 10).

Хронические заболевания печени, имеющие сходные гистологические изменения (Krawitt E.L. et al., 2008):

- аутоиммунный гепатит,
- первичный билиарный цирроз,
- хронический вирусный гепатит,
- хронический гепатит В,
- хронический гепатит С,
- хронический гепатит дельта,
- хронический гепатит, вызванный другими вирусами,
- хронический гепатит, индуцированный лекарственными средствами,
- дефицит α 1-антитрипсина,
- болезнь Вильсона,
- гранулематозный гепатит,
- гепатит при системной красной волчанке,
- алкогольный стеатогепатит,
- неалкогольный стеатогепатит.

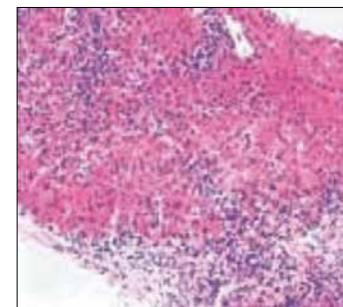


Рис. 9. Инфильтративные изменения печени при аутоиммунном гепатите (Krawitt E.L., 2008)

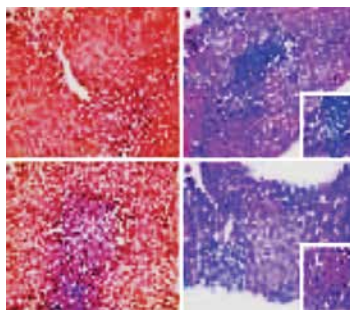


Рис. 10. Стадии прогрессирования гистологических изменений печени у больных с аутоиммунным гепатитом

А – инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами у 16-летней девочки с аутоиммунным гепатитом, выявленным в период приема миноциклина.

В – инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, развитие гранулемы.

С – инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, дистрофические изменения гепатоцитов.

Д – цирроз при аутоиммунном гепатите (Krawitt E.L., 2008).

Намного чаще, чем другие больные гепатитом, пациенты с АИГ имеют тиреоидит Хашимото, язвенный колит, сахарный диабет I типа, целиакию, витилиго, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системную красную волчанку, ревматическую полимиалгию, крапивницу. Встречаются сочетания АИГ с болезнью Крона, аутоиммунным гастритом, коллагеновым колитом, нарушением функции гипофиза, саркоидозом.

Учитывая гетерогенность клинических признаков АИГ, у больных должны быть исключены вирусные и токсические гепатиты, экстрапеченочная обструкция, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит. Изолированное повышение АсАт и АлАт делает необходимым проведение диагностики АИГ [41, 103].

В основе классификации АИГ лежит выявление аутоиммунных антител, наличие которых позволяет определить два варианта гепатита.

Для аутоиммунного гепатита 1 типа характерно наличие следующих антител (Krawitt E.L., 2008):

- антинуклерные (ANA),
- антигладкомышечные (SMA),
- антиактиновые (AAA),
- антитела к растворимому антигену печени и поджелудочной железы (SLA/LP),
- атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA),
- антимитохондриальные антитела (AMA).

При аутоиммунном гепатите 2 типа определяются следующие аутоантитела (Krawitt E.L., 2008):

- аутоантитела к микросомам печени и почек (ALKM-1),
- аутоантитела к печеночному цитозольному протеину (ALC-1).

Частота выявления аутоантител не превышает 30%, вследствие этого диагноз АИГ не может базироваться только на определении аутоантител. Врача-педиатра должно настораживать наличие неспецифических симптомов болезни в сочетании с постоянным повышением ферментов АлАт и АсАт, которые нередко незначительно отличаются от нормы. В некоторых случаях реальным подтверждением аутоиммунного гепатита является положительная реакция на иммуносупрессивную терапию и биопсия печени.

Диагностические критерии аутоиммунного гепатита были разработаны Международной группой по изучению аутоиммунного гепатита и Международной Ассоциацией по изучению заболеваний печени [79, 96].

4.1.3. Гиперэозинофильный гепатит.

Гиперэозинофильный синдром (HES). Диагностическими критериями идиопатического гиперэозинофильного синдрома (HES) являются: персистирующая гиперэозинофилия более $1500/\text{мм}^3$, отсутствие причин для эозинофилии, вовлечение различных органов и систем [39, 104]. В 100% случаев HES выявляются гематологические изменения, 64% - неврологические, 56% - кожный синдром, 54% - кардиоваскулярные нарушения, 40% - пульмональные, 32% - поражение печени, 26% - риниты и синуситы. Наиболее характерными для HES симптомами являются слабость, утомляемость, кашель, диспноэ, миалгии, ангионевротический отек, сыпь, лихорадка, ринорея.

Поражение печени, как правило, проявляется хроническим активным гепатитом с развитием эозинофильной инфильтрации, дегрануляцией гепатоцитов и гепатоцитоллизом (рис. 11).

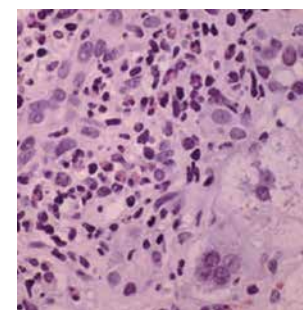


Рис. 11. Хронический активный гепатит при HES[33]

К сожалению, диагностика гепатита у детей и уточнение его причины нередко бывают затруднены. Приводим клинический пример гепатита у мальчика 12 лет.

Клинический пример №2. Выписка из истории болезни ребенка Н., 12 лет.

С 2008 года страдает сахарным диабетом I типа (давность заболевания к апрелю 2012 года составила 4 года). Получает новорапид (25 ед/сутки) и левемир (12 ед/сутки), дневник самоконтроля ведет нерегулярно, часто нарушает диету. Дозу инсулина кон-

тролирует самостоятельно. В течение 2011 года 4 раза находился на стационарном лечении в связи с состоянием декомпенсации с кетоацидозом, последний раз в 2011 году был госпитализирован в Морозовскую детскую клиническую больницу, где находился с 30.11.2011 по 7.12.2012. При обследовании выявлена гепатомегалия (+3 см из-под края реберной дуги), подтвержденная результатами УЗИ. Размеры печени по данным УЗИ составляли 147 мм (правая доля) и 72 мм (левая доля). Биохимические показатели (за исключением гипергликемии) были в пределах нормы. Мальчик был выписан с диагнозом: «Сахарный диабет I типа, давность заболевания – 3 года, стадия декомпенсации с кетозом. Гепатопатия. Липогипертрофии. Дискинезия желчевыводящих путей».

29.03.2012 ребёнок впервые поступил в ТДГБ с диагнозом: «Сахарный диабет I типа, стадия декомпенсации. Кетоз. Гепатопатия». При осмотре обращает на себя внимание гепатомегалия (нижний край печени +12-14 см), живот увеличен в объеме, болезненности при пальпации нет, но глубокая пальпация вызывает у ребенка неприятные ощущения (рис. 12). Ультразвуковое исследование 30 марта 2012 года подтвердило гепатомегалию: передне-задний размер правой доли – 148,4 мм, левой – 80,4 мм, первого сегмента – 25,5 мм. Сосудистый рисунок обеднен. Размеры поджелудочной железы также увеличены, структура неоднородна.



Рис. 12. Гепатомегалия у ребенка с сахарным диабетом и гепатитом.

Нижний край печени выступает за пределы реберной дуги по среднеключичной линии на 14 см. Верхняя граница печени – 3-е межреберье по правой срединно-ключичной линии (больница им. З.А. Башляевой, эндокринологическое отделение, 2012)

В биохимическом анализе крови от 30.03.12 выявлено повышение уровня общего билирубина до 41 мкмоль/л, уровень прямого билирубина составил 9 мкмоль/л (22% от уровня общего), щелочная фосфатаза – 641 ед/л (при норме 64–258 ед/л). Таким образом, имели место признаки холестаза у ребенка с сахарным диабетом и выраженной гепатомегалией, но при этом уровень АлАт и АсАт в первом биохимическом анализе крови был в пределах нормы (9 ед/л и 5 ед/л соответственно). Кроме перечисленных показателей был повышен уровень липопротеидов высокой плотности (1,1 ммоль/л при норме 0–0,9 ммоль/л) и неорганического фосфора (2,0 ммоль/л при норме 1,13–1,45 ммоль/л). В повторном биохимическом анализе крови от 4.04.2012 обнаружено нарастание уровня

АлАт и АсАт до 360 ед/л и 313 ед/л соответственно. Синдром гепатоцитолита сохранялся в течение всего периода пребывания ребенка в клинике с тенденцией к снижению на фоне проводимого лечения. Отмечались признаки холестаза. Проведенные вирусологические исследования (ПЦР-диагностика и серологические данные) не дали возможности определить предполагаемый этиологический фактор гепатита.

С 1.04.2012 в терапию был включен хофитол по 1 чайной ложке 3 раза в сутки, с 4.04.12 добавлен Урсофальк по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день.

Ребенок был выписан 21.04.2012 года с диагнозом «Гепатит неуточненной этиологии», с улучшением: снизился уровень ферментов до 145 ед/л, сократились размеры печени (при выписке нижний край выступал за пределы реберной дуги на 4 см). Дальнейшее наблюдение проводится по месту жительства у гастроэнтеролога.

4.1.4. Синдром Рейе (острая печеночная энцефалопатия или белая печеночная болезнь).

Причина синдрома Рейе (или Рея) до настоящего времени неизвестна. В основе заболевания лежит развитие митохондриальной недостаточности.

Шифр по МКБ-10: G93.7.

Патогенез. Синдром Рея возникает чаще у детей 4 – 12 лет на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения антипиретиками, содержащими ацетилсалициловую кислоту. Характеризуется быстро прогрессирующей энцефалопатией и жировой инфильтрацией печени.

Клиника. Через 5–6 дней после начала вирусного заболевания (при ветряной оспе – на 4–5-й день после появления высыпаний) внезапно развиваются тошнота и неукротимая рвота, сопровождающиеся изменением психического статуса (варьирует от легкой заторможенности до глубокой комы, эпизодов дезориентации, психомоторного возбуждения). У детей до 3 лет основными признаками болезни могут быть нарушение дыхания, сонливость и судороги. При отсутствии адекватной терапии характерно ухудшение состояния больного: быстрое развитие комы, судорог, остановки дыхания [3].

Методы исследования. Определяющими являются биохимический анализ крови, КЩС, коагулограмма. В крови повышено содержание аминотрансфераз, аммиака, кетоновых тел, удлинено протромбиновое время. Характерны метаболический ацидоз, гипогликемия.

Прогноз. Неблагоприятный, если уровень аммиака в плазме >300 мкг %, быстро развивается кома, отмечаются декортикационная или децеребральная ригидность, атония.

4.2. Гепатомегалии, обусловленные приобретенными нарушениями метаболизма

4.2.1. Неалкогольный стеатогепатит (неалкогольная жировая болезнь печени).

Шифр по МКБ-10: K70.1; K76.0.

В настоящее время большую актуальность приобретают жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит [10]. Во всем мире отмечается рост ожирения у детей: начиная с 1974 года к началу XXI века число детей с ожирением или избыточной массой тела выросло с 11,3 до 22,6% среди мальчиков и с 9,6 до 23,7% среди девочек [119]. В 1980 году впервые было дано полное описание неалкогольного стеатогепатита у взрослых.

Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом имели ожирение и нередко гиперлипидемию. Спустя 3 года впервые описан неалкогольный стеатогепатит у детей с ожирением [51]. В настоящее время неалкогольный стеатогепатит считается составной частью неалкогольной жировой болезни печени, куда входят несколько состояний, начиная от простого стеатоза, неалкогольного стеатогепатита и заканчивая типичным циррозом (рис. 13, 14).

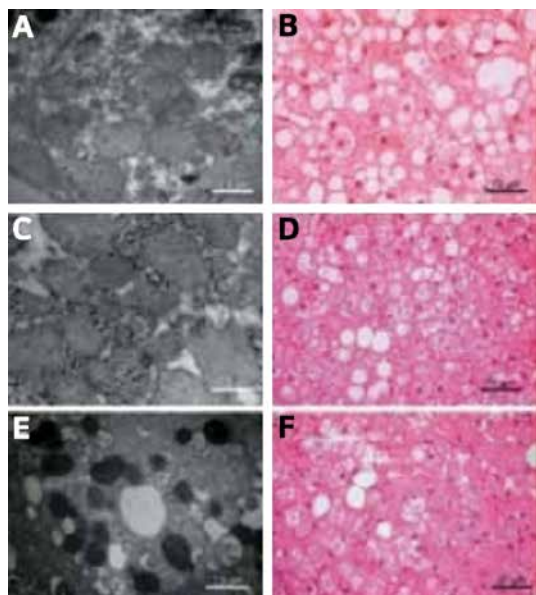


Рис. 13. Биопсия печени у ребенка с неалкогольным стеатогепатитом (da Silva G. et al., 2008)

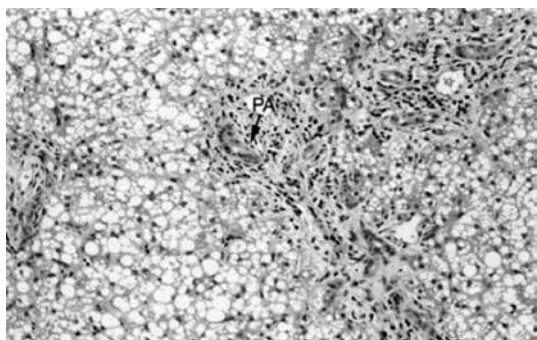


Рис. 14. Макровезикулярные жировые изменения печени у ребенка 6 месяцев с нарушением перекисного окисления липидов. Минимальные проявления портального фиброза и пролиферации эпителия желчных протоков (указаны стрелкой). Michael O. Stormon et al., 2004 [103]

Согласно последним данным неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) у детей, страдающих избыточной массой тела, с каждым годом становится все более важной проблемой. Частота неалкогольного стеатогепатита у детей с ожирением и избыточной массой тела достигает 9,6% [59, 121].

Верификация диагноза очень трудна, т.к. NAFLD часто имеет асимптоматическое течение [10, 23]. Стеатоз печени описан и у детей первого года жизни [120], но в первые годы жизни причиной стеатоза являются врожденные нарушения метаболизма, в частности нарушение окисления жирных кислот.

Симптомы, указывающие на вероятность NAFLD у детей

- повышенная утомляемость,
- боли в животе без определенной локализации,
- избыточная масса тела или ожирение,
- гепатомегалия,
- акантоз (acanthosis nigricans),
- выраженная пигментация в естественных складках кожи, в области шеи (рис. 15),
- наличие резистентности к инсулину,
- сахарный диабет II типа,
- неблагоприятный семейный анамнез (случаи NAFLD у родственников),
- повышение уровня трансаминаз,
- гипертриглицеридемия,
- низкие титры аутоантител к гладкомышечным клеткам.



Рис. 15. Гиперпигментация в области шеи у девочки-подростка. Диагноз: стеатогепатит (Wikipedia, 2015)

Из инструментальных методов исследования не существует ни одного, который имел бы высокую степень чувствительности и специфичности для диагностики неалкогольной жировой болезни печени. В первую очередь используется ультразвуковое исследование печени, затем компьютерная томография (рис. 16).

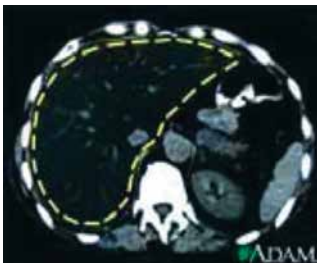


Рис. 16. Компьютерная томография. Стеатоз печени (Wikipedia, 2015)

4.2.2. Квашиоркор–синдром.

Относится к приобретенным нарушениям метаболизма, имеет также название синдром белково–калорийной недостаточности [7].

Шифр по МКБ-10: E40.



Рис. 17. Внешний вид детей с синдромом Квашиоркор (Wikipedia, 2015)

Патогенез. Встречается в слаборазвитых странах. Чаще появляется у детей после отнятия от груди и переводе их на растительную пищу, состоящую в основном из углеводов. Развитию синдрома Квашиоркор могут способствовать инфекции (туберкулез, малярия, глистные заболевания), тяжелые бытовые условия, низкий жизненный уровень. Характерен для детей 12–24 месяцев.

Клиника. Отмечается значительное отставание физического развития, кожа становится сухой, шелушащейся, приобретает красноватый оттенок, на ней появляются трещины, язвы (рис. 17). Kwashiorkor на языке местного населения Ганы означает «красный мальчик». Волосы светлеют и легко выпадают. Подкожно-жировой слой выражен слабо, мышцы атрофичны, наблюдается кариес зубов. Часто отмечаются отеки. Аппетит снижен, живот вздут, нередко рвота, диарея. Дети раздражительны, безучастны к окружающему. Характерны нервно-психические нарушения. Возможно развитие стеатогепатита.

Синдром Квашиоркор имеет также названия: гидрокахексия, пеллагра детская, поликаренц-синдром, синдром «депигментация-отек».

Методы исследования. Обследование направлено на уточнение сопутствующих синдрому Квашиоркор осложнений: анемии, гипоальбуминемии, нарушений функций печени, присоединения интеркуррентных заболеваний.

Прогноз. При ранней диагностике и своевременном лечении – благоприятный.

4.2.3. Синдром Мориака.

Является осложнением инсулинзависимого диабета. В настоящее время встречается редко [78].

Шифр по МКБ-10: E10.6.

Патогенез. В основе болезни лежит хроническая недостаточность инсулина с умеренной гипергликемией при длительном использовании неадекватно подобранных доз инсулина или плохо очищенных его препаратов. Постоянный дефицит инсулина приводит к нарушению всех видов обмена веществ, в первую очередь углеводного. Усиливается распад гликогена в печени, развивается жировая дистрофия печени.

Неблагоприятным фактором является развитие вторичной диабетической нефропатии (рис. 18).

В клинической картине характерны развитие и прогрессирование гепатомегалии, «кушингоидное» перераспределение подкожной жировой клетчатки, задержка физического и полового развития. Внешний вид больных имеет характерные особенности: отставание в росте от сверстников на 4–25 см с признаками запоздалой оксификации; ожирение с отложением избыточной жировой ткани в подкожной клетчатке, в основном на лице (лунообразное лицо). Проксимальные отделы верхних и нижних конечностей, по сравнению с туловищем, представляются худыми. У многих детей наблюдают фолликулит кожи плеч и бедер (особенно при кетозе), сопровождающийся кожным зудом.

Нередко отмечают избыточное оволосение (гипертрихоз) спины, верхних и нижних конечностей, а также стрии на бедрах и плечах. У больных, достигших препубертатного и пубертатного возраста, наблюдается половой инфантилизм (задержка появления вторичных половых признаков или их полное отсутствие).

Увеличенная печень имеет плотную консистенцию, гладкую поверхность, при пальпации, как правило, безболезненна.

Методы исследования:

1. Постоянный контроль за уровнем сахара в крови и моче
2. Биохимический анализ крови
3. Определение экскреции альбумина с мочой (ранний признак диабетической нефропатии)
4. Общий анализ мочи
5. Функциональные пробы почек

Прогноз. Относительно благоприятный, если не развивается вторичная диабетическая нефропатия, которая является результатом гломерулосклероза, ведущего к хронической почечной недостаточности (рис.18).

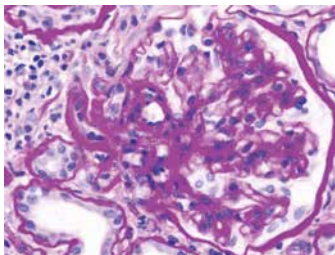


Рис. 18. Диабетический гломерулосклероз у больного с синдромом Мориака и вторичной диабетической нефропатией (Wikipedia, 2015)

4.3. Наследственные нарушения метаболизма

4.3.1. Лизосомные болезни накопления.

Болезни накопления – это собирательное название гетерогенной группы наследственных заболеваний, связанных с дефицитом одного из ферментов лизосом, результатом которого является определенное сочетание накопления внутри клеток мукополисахаридов, гликопротеинов, олигосахаридов и гликолипидов. Лизосомные болезни накопления относятся к группе редких (орфанных) заболеваний [1, 11]. В нашем пособии мы остановились на наиболее изученных на сегодняшний день болезнях накопления.

4.3.1.1. Болезни накопления липидов.

А. Болезнь Гоше. Относится к орфанным заболеваниям, патогенез и способы лечения которых изучены в большей степени, по сравнению с другими вариантами болезней накопления. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Шифр по МКБ-10: E75.2.

Патогенез. Болезнь Гоше связана с дефицитом лизосомального фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкоцереброзидов в макрофагах в различных органах, включая ЦНС [3, 7, 35]. Преимущественно накопление клеток Гоше отмечается в костном мозге, печени и селезенке [105].

Клиника. Болезнь Гоше подразделяется на три основных типа:

- хроническая форма (без патологии нервной системы) – тип I,
- острая злокачественная инфантильная форма – тип II,
- подострая ювенильная форма – тип III.

Тип I. Наиболее благоприятная форма течения болезни. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но чаще в первые годы жизни. Наиболее значимый признак – поражение костной системы, проявляющееся остеолизисом, остеопенией, патологическими переломами. Типичный признак – увеличение печени и селезенки (рис. 19). Гепатомегалия связана с инфильтрацией печени патологическими макрофагами, содержащими гранулы липидов. Возможны анемия, тромбоцитопения и лейкопения (в результате накопления клеток Гоше в костном мозге и нарушения миелопоэза). Подавляющее большинство детей (94%) не имеет признаков поражения ЦНС. Проведение заместительной терапии позволяет больным доживать до 80 лет. Продолжительность жизни во многом определяется развитием портальной гипертензии и цирроза (рис. 20).

Тип II (острая инфантильная невропатическая форма болезни Гоше). Начинается в первые 6 месяцев жизни. Симптомы включают гепатоспленомегалию, регресс психомоторного развития, спастичность, ретракцию шеи, парез глазодвигательных нервов, ларингоспазм, дисфагию, бульбарный паралич, клоникотонические судороги. Летальный исход — в первые 2–4 года жизни.

Тип III (хроническая невропатическая форма). Характеризуется ранним появлением гепатоспленомегалии (начиная с периода новорожденности). Неврологические симптомы отмечаются с 6–15 лет: миоклонии, тонико-клонические судороги, парез зрения, снижение интеллекта до деменции. Характерные мозжечковые нарушения. Длительность жизни — не более 30 лет.



Рис. 20. Ведущие клинико-лабораторные признаки болезни Гоше [35]

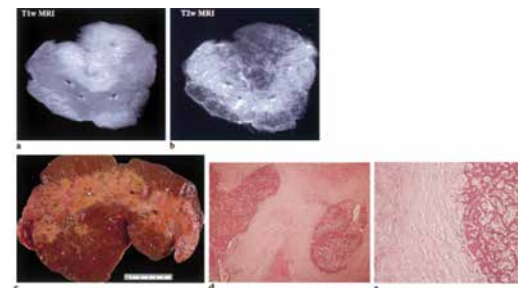


Рис. 19. Развитие портальной гипертензии и центрального фиброза печени при болезни Гоше: a,b – магнитно-резонансная томография; c – секционный материал; d,e – развитие центрального фиброза и инфильтрация печени клетками Гоше [105]

Методы исследования:

1. Одним из самых точных методов диагностики болезни Гоше является определение фермента глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови.
2. Генетическое исследование.
3. Стернальная пункция или трепанобиопсия для определения клеток Гоше (рис. 21).

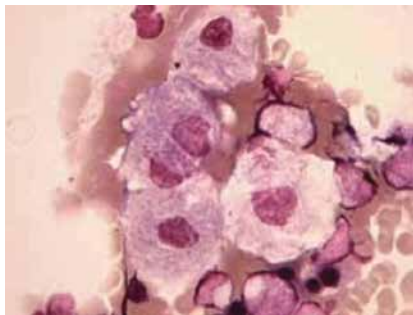


Рис. 21. Клетки Гоше в пунктате костного мозга (материалы предоставлены профессором Н.А. Финогеновой, 2012)

Прогноз. При острой нейropaтической форме – неблагоприятный, при хроническом течении болезни (1 типе болезни) – относительно благоприятный.

Лечение. Пожизненное назначение заместительной терапии (фермента имiglуцеразы).

Б. Синдром Дорфман–Чанарина (Dorfman–Chanarin). Имеет мультисистемные врожденные метаболические нарушения, ведущими проявлениями которых являются врожденный ихтиоз и накопление жировых вакуолей в различных типах клеток [27]. Синдром известен также под названием «**болезнь накопления нейтрального жира с ихтиозом**», т.к. имеет место накопление гранул нейтрального жира в клетках кожи, мышечной ткани, печени, центральной нервной системе, гранулоцитах, энтероцитах. Впервые описан Дорфманом в 1974 году, но ранее Джордан описал накопление жировых вакуолей в лейкоцитах периферической крови у двух братьев с прогрессирующей мышечной дистрофией (аномалия Джордана).

Шифр по МКБ-10: Q80.1.

Клиника. С рождения у ребенка имеет место ихтиоз, гиперпигментация кожного покрова (рис. 22). Увеличение печени умеренное (3–5 см из-под края реберной дуги), спленомегалия не характерна. Клинические признаки могут включать миопатию, неврологические нарушения (нистагм, атаксия, арефлексия, диффузная мышечная гипотония, миопатия, птоз, задержка умственного развития), задержку физического развития, тугоухость, катаракту, психические нарушения. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Методы исследования. Биопсия кожи выявляет акантоз, гиперкератоз, липидные вакуоли. В биоптате печени находят воспалительные инфильтраты, фиброз и диффузные жировые изменения гепатоцитов. В лейкоцитах периферической крови выявляются капли жира (рис. 23). При патоморфологии кожи, кроме характерных для врожденной небуллезной ихтиозиформной эритродермии признаков, выявляются липиды в клетках базального и зернистого слоев эпидермиса. Электронно-микроскопическое исследование показывает, что форма и размеры пластинчатых гранул значительно изменены.

Прогноз. Неблагоприятный.



Рис. 22. Внешний вид ребенка с синдромом Dorfman–Chanarin [27]

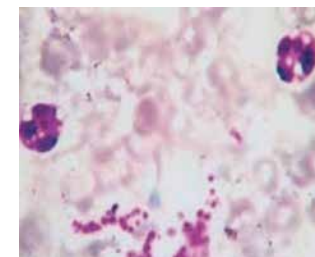


Рис. 23. Жировые вакуоли в нейтрофилах периферической крови у ребенка с синдромом Dorfman–Chanarin [27]

В. Болезнь Нимана–Пика (сфингомиелиновый липоидоз). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречается с частотой 0,6 на 100000 новорожденных [3, 7, 48, 62, 68].

Шифр по МКБ-10: E75.2.

Патогенез. В основе развития болезни лежит врожденный дефицит кислой сфингомиелинфосфодиэстеразы. В результате накапливается сфингомиелин в клетках моноцитарно-фагоцитарной системы в различных органах и тканях (рис. 24, 25, 26, 27). В настоящее время выделяется 3 типа болезни Нимана–Пика:

Тип А болезни чаще встречается у евреев Ашкенази и характеризуется прогрессирующими фатальными нейродегенеративными нарушениями. Имеет неблагоприятный прогноз. Может имитировать хроническую обструктивную болезнь легких, протекающую с лихорадкой [82].



Рис. 24. Рентгенография органов грудной клетки. Диффузная инфильтрация интерстициальной ткани с очаговыми инфильтратами и диффузным снижением пневматизации у ребенка с болезнью Нимана–Пика, тип А, и лихорадкой [82]



Рис. 25. Компьютерная томография. Диффузные двусторонние интерстициальные изменения ткани легких без вовлечения лимфатических узлов и нарушений лимфооттока у ребенка с болезнью Нимана-Пика, тип А, и лихорадкой [82]

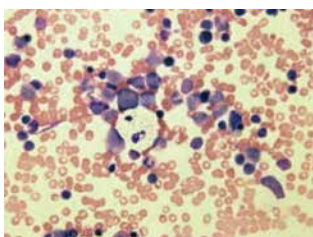


Рис. 26. Пунктат костного мозга. Окраска по Романовскому-Гимза. Имеются пенистые клетки (липид-содержащие макрофаги). Ребенок с болезнью Нимана-Пика и лихорадкой [82]

Тип Б не имеет национальных признаков, отличается более легким течением, встречается повсеместно, не сопровождается неврологическими нарушениями.

Тип С характеризуется генетически обусловленным нарушением внутриклеточного транспорта холестерина с вторичным накоплением гликофинголипидов.

Клиника. Тип А болезни Нимана-Пика относится к тяжелым нейродегенеративным заболеваниям раннего возраста, характеризующимся прогрессирующей задержкой психомоторного и интеллектуального развития, анорексией, уменьшением массы тела, задержкой роста, восковидной кожей, увеличением лимфатических узлов, потерей зрения и слуха. Кожа гиперпигментирована. Увеличены печень и селезенка (гепатоспленомегалия). Летальный исход наступает в первые 3–4 года жизни.

Основными признаками типа Б являются гепатоспленомегалия, гиперлипидемия. В подростковом возрасте в патологический процесс вовлекаются легкие. С различной частотой встречаются нарушение функции печени, болезни сердца, изменение сетчатки глаза, задержка физического развития, пигментация кожи. Первыми клиническими симптомами являются гепатоспленомегалия, одышка («короткое дыхание»), боли в суставах и костях, геморрагический синдром. Возможно развитие субдуральных гематом, гемоторакса, меноррагий, кровотечений при аденотомии и тонзиллотомии. Редко отмечается портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода.

Болезнь Нимана-Пика, тип С, занимает промежуточное положение между типами А и Б, имеет широкий спектр фенотипических проявлений, начиная с изолированного фиброза печени, холестаза, гепатомегалии и цирроза вплоть до выраженных неврологических нарушений в возрасте от 2 до 33 лет. Так же, как и тип В, не имеет национальной привязанности. Отмечается внутрисосудистое накопление холестерина. Тип С проявляется в детстве, хотя возможно начало в грудном возрасте или у взрослых. Клинические симптомы включают тяжелые печеночные и дыхательные нарушения, задержку физического развития, судороги, мышечную дистонию, нарушение координации движения, вертикальный нистагм глаз. Больные доживают до взрослого возраста.

Методы исследования:

1. Снижение активности фермента сфингомиелиназы в лейкоцитах периферической крови и фибробластах кожи.
2. Медико-генетическое обследование: выявления характерных мутаций в генах SMPD1, NPC1 и NPC2.

Прогноз. Неблагоприятный при типе А, относительно благоприятный при типах Б и С.

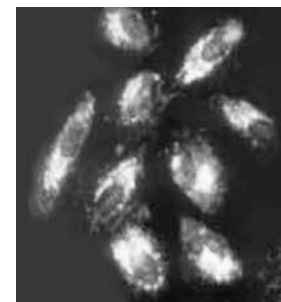


Рис. 27. Накопление холестерина в культуре фибробластов кожи у ребенка с болезнью Нимана-Пика [62]

Клинический пример №3. Выписка из истории болезни ребенка Я., девочка (больница им.З.А.Башляевой, 2014).

Родилась 10.02.2013 года от первой беременности, протекавшей на фоне нефропатии, маловодия. В третьем триместре беременности у матери отмечалась резкая прибавка массы. Всего за время беременности прибавка массы составила 24 кг. Роды срочные, масса ребенка при рождении 3400,0 г, длина 50 см., оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Из роддома выписана на 5 сутки жизни.

С первых недель жизни у ребенка частый (до 15 раз в сутки) стул. При очередном осмотре педиатром выявлена гепатомегалия, в связи с чем была обследована в ТДГБ, ДГКБ №2 Святого Владимира. Диагноз не был установлен, высказано предположение о наличии у ребенка врожденного неуточненного нарушения обмена. В возрасте 3,5 месяцев была осмотрена д.м.н. С.И. Поляковой, назначена терапия Урсофальком и рекомендовано медико-генетическое обследование для исключения лизосомной болезни накопления. В возрасте 10 месяцев впервые проведено обследование в НЦЗД (лаборатория Молекулярно-генетической диагностики).

Выявлено резкое снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах (до 0,15 нМ/мг/час при норме 0,56-3,24 нМ/мг/час), в экзоне 1 обнаружена вставка нуклеотидов с.143_144insGCTGGCGCTGGC и мутация с.739G>A в гетерозиготном состоянии, которые могут приводить к развитию болезни Ниманна-Пика, тип А.

После обследования наблюдалась по месту жительства. В возрасте 1 года поступила в 3-е инфекционное отделение больницы им. З.А. Башляевой с клиникой ОРВИ, осложнившейся острой внебольничной очаговой пневмонией. При обследовании в отделении нижний край печени выступал за пределы реберной дуги на 8 см, селезенки – на 9 см. Девочка самостоятельно не сидит (только с поддержкой), не стоит, не ходит, контакт формальный, зрительное и слуховое сосредоточение непродолжительное, мелкая моторика развита достаточно. Произносит отдельные слоги, целенаправленное внимание привлекается на короткое время. Тазовые функции не сформированы.

В биохимическом анализе крови уровень АлАт составлял 148-409,2 ед/л, АсАт – 287-847 ед/л (норма не более 40 ед/л), щелочной фосфатазы – 847 ед/л (норма до 450 ед/л). УЗИ печени от 12.02.2014: печень резко увеличена, паренхима повышенной эхогенности, мелкоочаговая диффузная неоднородность.

В отделении проведено успешное лечение пневмонии, девочка выписана домой с диагнозом: «ОРВИ, период реконвалесценции. Острая двусторонняя внебольничная очаговая пневмония средней тяжести. Болезнь Ниманна-Пика, тип А. Фиброз печени». В амбулаторных условиях рекомендован постоянный прием Урсофалька в дозе 75 мг x 2 раза в сутки.

Наш клинический пример демонстрирует тяжелое течение болезни Ниманна-Пика (тип А). Данный вариант болезни имеет неблагоприятный прогноз. Обращаем внимание, что диагноз был подтвержден только после медико-генетического обследования и определения активности фермента сфингомиелиназы.

Г. Болезнь Сандхофа. Относится к редким врожденно-наследственным заболеваниям, ганглиозидозам, передающимся по аутосомно-рецессивному типу [70]. Болезнь Сандхофа встречается также под названием болезнь Сандхофа-Норманна-Ландинга. Кроме болезни Сандхофа к ганглиозидозам относится болезнь Тея-Сакса (инфантильная амавротическая идиотия).

Шифр по МКБ-10: E75.0.

Патогенез. Развитие болезни обусловлено дефицитом двух лизосомальных гидролаз (β-гексозаминидазы А и β-гексозаминидазы В). Дефицит ферментов приводит к накоплению GM2-ганглиозидов и связанных с ними гликолипидов в нейронах и внутренних органах, включая печень. Заболевание отличается высокой гетерогенностью и имеет три клинические формы: детскую, юношескую и взрослую.

Клиника. Детская форма болезни Сандхофа характеризуется ранним появлением симптомов болезни (в первые 1,5 года жизни). Клинические симптомы болезни проявляются прогрессирующими неврологическими нарушениями, мышечной гипотонией, клонико-тоническими судорогами, наличием двустороннего феномена «вишневой косточки» на глазном дне. Летальный исход при этом варианте болезни обычно наступает до 4-летнего возраста.

При юношеской форме болезни Сандхофа клинические симптомы заболевания дебютируют в возрасте от 4 до 6 лет. В клинике преобладает деменция. Летальный исход чаще в подростковом или в молодом возрасте.

Взрослая форма болезни Сандхофа развивается к 10 годам жизни, имеет медленно прогрессирующее течение.

Методы исследования. В клинической картине обращают внимание на себя клонико-тонические судороги, которые плохо корригируются антиконвульсантами. Прогрессирует отставание в умственном развитии. Магнитно-резонансное исследование выявляет признаки атрофии коры больших полушарий и мозжечка. На глазном дне выявляется феномен «вишневой косточки» (рис. 28, 29).

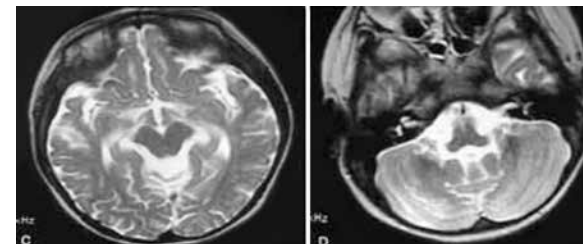


Рис. 28. Атрофия коры больших полушарий (С) и мозжечка (D) у ребенка с болезнью Сандхофа [72]



Рис. 29. «Вишневое пятно» на глазном дне у ребенка с болезнью Сандхофа [72]

Прогноз. Неблагоприятный.

Д. Болезнь Вольмана. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Относится к лизосомным болезням накопления. Частота не превышает 1/700 000.

Шифр по МКБ-10: E75.6.

Патогенез. В основе болезни лежит дефицит фермента кислой липазы, который ведет к нарушению метаболизма липопротеидов низкой плотности и сопровождается накоплением липидов в печени, других органах и тканях, развитием надпочечниковой недостаточности, ранним атеросклерозом.

Клиника. Первые признаки ранней формы болезни (собственно болезнь Вольмана) появляются, как правило, в первые 3-6 месяцев жизни, но манифестация болезни возможна и раньше. В клинической картине доминируют гепатоспленомегалия, анемия, рвота, диарея, стеаторея, возможна желтуха. Отмечается задержка развития. Характерна кальцификация надпочечников (3, 7). При второй (доброкачественной) форме (болезни накопления эфиров холестерина) манифестация болезни наступает позже (в возрасте

от 2 до 23 лет), медленно прогрессирует, не имеет признаков поражения ЦНС. Основным признаком болезни являются гепатомегалия, цирроз печени.

Методы исследования:

1. Медико-генетическое обследование.
2. Определение активности кислой липазы.
3. Биопсия печени.

Прогноз. Неблагоприятный при ранней форме болезни, летальный исход в течение первого года жизни. При болезни накопления эфиров холестерина течение болезни зависит от скорости развития цирроза и хронической печеночной недостаточности.

4.3.1.2. Гликогенозы.

А. Гликогеноз, тип I (болезнь Гирке). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу (3, 7).

Шифр по МКБ-10: E74.0.

Патогенез. В основе болезни лежит дефицит глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к хронической гипогликемии, кетоацидозу. Нарушается как гликогенолиз, так и глюконеогенез. В печени накапливается избыток гликогена.

Клиника. У больных отмечаются судороги, цианоз, диарея, рвота, отставание в росте, ожирение, артериальная гипотензия, геморрагический синдром, спонтанные переломы. Нередко болезнь диагностируют через несколько месяцев после рождения, когда у ребенка обнаруживают увеличение живота и гепатомегалию. После увеличения интервалов между кормлениями появляются симптомы гипогликемии, особенно по утрам. Тяжесть и длительность эпизодов гипогликемии постепенно увеличиваются, что приводит к системным метаболическим нарушениям, развитию лактатацидоза.

Методы исследования:

1. Измерение активности глюкозо-6-фосфатазы в цельных и разрушенных микросомах печени (по образованию глюкозы и фосфата из глюкозо-6-фосфата); относится к сложным методам исследования, доступно только крупным научно-исследовательским лабораториям.
2. Использование методов молекулярной биологии (выявление генетического дефекта путем ПЦР и последующей гибридизации со специфическими олигонуклеотидами).
3. Биохимический анализ крови: выявляется гипогликемия, повышение уровня лактата и метаболический ацидоз.
4. Провокационная проба с глюкагоном. При введении глюкагона не происходит повышения уровня глюкозы, тогда как уровень лактата продолжает нарастать.
5. Биопсия печени.

Прогноз. Относительно благоприятный (3, 7).

Б. Гликогеноз, тип II (болезнь Помпе). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Впервые болезнь описана в 1932 году голландским патологом J.C.Pompe (был казнен в 1945 г в Алкмааре, Нидерланды, за участие в Сопротивлении). Распространенность болезни Помпе составляет 1/140000-1/60000.

Шифр по МКБ-10: E74.0.

Патогенез. Развитие заболевания связано с дефицитом кислой α -1-4-гликозидазы (кислой мальтазы), что приводит к накоплению гликогена в тканях и органах больного и их повреждению. Наиболее уязвимыми при болезни Помпе становятся печень, скелетные мышцы и миокард (рис. 30).

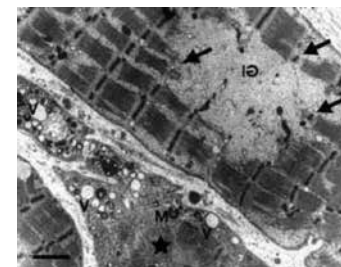


Рис. 30. Отложение гликогена в миокардиоцитах при болезни Помпе (Wikipedia, 2015)

Клиника. В зависимости от времени появления симптомов выделяют инфантильную, юношескую и взрослую формы заболевания. Ведущими проявлениями при инфантильной форме заболевания являются тяжелая, резистентная к терапии сердечная недостаточность и генерализованная мышечная гипотония, снижение глубоких сухожильных рефлексов, затруднение дыхания, гепатомегалия, макроглоссия.

У подростков и взрослых болезнь обычно проявляется прогрессирующей слабостью мышц тазового пояса и диафрагмы. При манифестации в юношеском и зрелом возрасте заболевание поддается коррекции заместительной ферментной терапией, но у многих детей дошкольного возраста очень быстро начинают вырабатываться нейтрализующие антитела к вводимым извне ферментам. При раннем проявлении симптомов дети, как правило, не доживают до года.

Методы исследования:

1. Диагноз болезни Помпе ставится с учетом семейного анамнеза и данных биопсии скелетных мышц, содержащих депонированный гликоген в клетках с отсутствием кислых гликозидаз.
2. На рентгенограмме органов грудной клетки определяются увеличение размеров сердца за счет всех отделов, признаки гиперволемии малого круга кровообращения.
3. ЭКГ: регистрируется укорочение интервала PQ, очень высокий и часто широкий комплекс QRS в левых прекардиальных отведениях, удлинение фазы реполяризации желудочков с инверсией зубца Т и дугообразным интервалом ST.
4. Эхокардиография: выявляется гипертрофия всех отделов миокарда с резким уменьшением полостей сердца во время систолы.

Прогноз. Неблагоприятный (1, 3, 7).

В. Гликогеноз, тип III (болезнь Форбса или болезнь Кори) Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречается с частотой 1:100.000 живорожденных. Болезнь Кори названа в честь лауреатов Нобелевской премии 1947 года Карла и Герти Кори, болезнью Форбса – в честь врача-терапевта, впервые описавшего признаки метаболических нарушений.

Шифр по МКБ-10: E74.0.

Патогенез. Симптомы заболевания обусловлены дефицитом фермента амило-1,6-глюкозидазы, расщепляющего гликоген, что приводит к отложению аномального гликогена в печени, скелетных мышцах и миокарде. В результате содержание глюкозы резко снижается, в печени и других органах накапливается остаточный декстрин [1, 3, 7].

Клиника. Дефицит фермента амило-1,6-глюкозидазы в печени и мышечной ткани приводит к развитию варианта GSD-IIIa (клинически включает вовлечение печени и мышечной ткани); при варианте GSD-IIIb дефицит фермента отмечается только в печени, без вовлечения мышечной ткани. При тяжелом течении болезни в первые 2 года жизни характерна триада признаков: гепатомегалия, гипогликемия и задержка развития. Изменения мышечной ткани, включающие гипотонию и кардиомиопатию, как правило, находят позже. У детей с кардиомиопатией выявляется систолический шум, гипертрофия желудочков по данным ЭКГ, но при проведении эхокардиографии отклонений от нормы может и не быть. В случае благоприятного течения болезни манифестация может быть по достижении совершеннолетия. Основными симптомами являются асимптоматическая гепатомегалия, латентно протекающая болезнь печени или миопатия. По мере взросления пациента размеры печени уменьшаются, гипогликемия отмечается реже. Только у небольшого числа больных развивается цирроз [123].

Методы исследования:

- биохимический анализ крови, выявляющий гипогликемию,
- определение активности фермента амило-1,6-глюкозидазы,
- биопсия печени.

Прогноз. Благоприятный.

Г. Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена). В литературе встречаются также названия амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [1, 3, 7].

Шифр по МКБ-10: E74.0.

Патогенез. В основе заболевания лежит дефицит фермента амило-1,4-6α-глюкозилтрансферазы. В результате в гепатоцитах и миоцитах накапливается амилопектин.

Клиника. Манифестация болезни отмечается с первых месяцев жизни. Первыми симптомами являются рвота и диарея. По мере прогрессирования заболевания нарастает гепатоспленомегалия, развивается цирроз, хроническая печеночная недостаточность, мышечная гипотония, кардиомиопатия.

Методы исследования:

1. Определение активности фермента амило-1,4-6α-глюкозилтрансферазы.
2. Биопсия печени.

Прогноз. Неблагоприятный. Летальный исход наступает в первые 4 года жизни. Редко продолжительность жизни достигает 8 лет.

Д. Гликогеноз, тип V, болезнь Мак-Ардла (метаболическая миопатия). Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Шифр по МКБ-10: E74.0.

Патогенез. В основе заболевания лежит дефицит фермента мышечной гликогенфосфорилазы (миофосфорилазы) в мышечной ткани, что приводит к накоплению в мышцах (включая миокард) гликогена. При отсутствии фермента прекращается первая реакция гликогенолиза и становится невозможным образование глюкозы, необходимой для синтеза энергии из гликогена мышц [1, 3, 7].

Клиника. У больных отмечается сниженная переносимость физических нагрузок. Выраженность симптомов варьирует в зависимости от степени дефицита фермента. У детей со средней степенью ферментного дефицита наблюдаются лишь отдельные симптомы болезни, либо течение может быть вообще асимптомным вплоть до подросткового возраста. На первый план в клинической картине выступают ноющие боли по ходу мышц, судороги после физической нагрузки и судорожные подергивания (синдром Крампи) в работающих мышцах. В большинстве случаев отмечается миоглобинурия, которая может явиться фактором риска развития острой почечной недостаточности. Боль может длиться часами, а нагрузки приводят к повторным приступам, возникновение которых связано с максимальным снижением уровня активности фермента.

Методы исследования:

1. Определение активности мышечной гликоген-фосфорилазы в биоптате мышечного волокна.
2. Генетическое обследование (молекулярно-генетический анализ).
3. Миоглобинурия.

Прогноз. Относительно благоприятный.

Е. Гликогеноз, тип VI, болезнь Херса (или Герса, встречается также название «болезнь Эrsa»). Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Шифр по МКБ-10: E74.0.

Патогенез. Болезнь обусловлена дефицитом печеночной фосфорилазы [91]. В результате нарушается фосфорилирование (расщепление) гликогена в печени, что ведет к его накоплению в гепатоцитах.

Клиника. Гликогеноз VI типа проявляется обычно на первом году жизни. Характерны значительное увеличение печени в результате гликогенной инфильтрации гепатоцитов, задержка роста, кукольное лицо, гиперлипидемия, гипергликемия после внутривенного введения галактозы, повышенное содержание гликогена в эритроцитах.

Методы исследования:

1. В биохимическом анализе крови отмечается гипогликемия, гиперлипидемия.
2. Проба с галактозой выявляет повышение уровня глюкозы в крови.
3. В эритроцитах периферической крови отмечается повышение содержания гликогена.

Прогноз. Благоприятный.

4.3.1.3. Гликопротеинозы.

Фукозидоз. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Встречается крайне редко. До 2014 года в мире описаны 100 диагностированных случаев фукозидоза.

Шифр МКБ-10: E77.1.

Патогенез. Заболевание впервые описано в 1967 году Durand P. Относится к группе болезней накопления – гликопротеинозам. В основе патогенеза заболевания лежит дефицит фермента α -L-фукозидазы, участвующего в катаболизме фукозосодержащих соединений (в частности гликолипидов), что приводит к внутриклеточному накоплению фукозосодержащих гликолипидов и гликопротеинов в различных органах и клинической манифестации болезни (рис. 31).

Клиника. Заболевание имеет 2 варианта течения: 1 тип отличается быстрым прогрессированием, заканчивается неблагоприятным исходом в первые 2 года жизни; 2 тип отличается более медленным течением, больные могут доживать до 18 лет. В клинической картине фукозидоза доминируют выраженная задержка психомоторного развития, утрата ранее приобретённых навыков, бипирамидная и экстропирамидная недостаточность, распространенные телеангиэктазии, множественные дизостозы [53,108]. Магнитно-резонансная томография позволяет выявить признаки гипомиелинизации и демиелинизации.

Методы исследования. Определение в моче конъюгатов гликопротеинов.

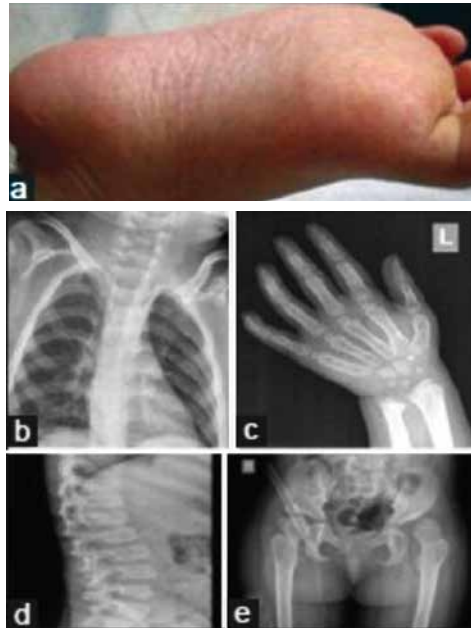


Рис. 31. Фукозидоз: а – телеангиэктазии на подошвенной поверхности стоп у 8-летнего ребенка с фукозидозом; б-е – множественные дизостозы [53]

4.3.1.4. Мукополисахаридозы. Синдром Хантера (Hunter-syndrom).

Первое клиническое описание мукополисахаридозов (1917 год) связано с **синдромом Хантера** (мукополисахаридоз II типа), который относится к врожденным заболеваниям, имеющим рецессивный путь наследования и сцепленным с X-хромосомой (встречается у мальчиков). В начале XXI века в мире диагностировано около 2000 случаев синдрома Хантера, 500 из больных проживали на территории США, 30 было зарегистрировано на территории Канады, один случай описан в Новой Зеландии [3, 7].

Шифр по МКБ-10: E76.1.

Патогенез. В процессе физиологического разрушения матрикса, содержащего протеогликаны, образуются мукополисахариды, известные, как гликозаминогликаны (ГАГ). При синдроме Хантера нарушается процесс утилизации двух важнейших гликозаминогликанов (дерматан сульфата и гепаран сульфата) в результате частичного или полного снижения активности фермента I2S. Гликозаминогликаны накапливаются в различных органах и тканях, обеспечивая многообразие клинических проявлений синдрома Хантера.

Клиника. Для синдрома Хантера характерно наличие абдоминальных грыж, рецидивирующих отитов, ринитов, частых ОРЗ в течение первого года жизни. После года отмечается огрубление черт лица, появляется выступающий лоб, широкая переносица и увеличивается язык. При осмотре обращает на себя внимание большая голова и увеличение в объеме живота. Характерны частые инфекции органов слуха и дыхания с затяжным течением.

Накопление мукополисахаридов в толще клапанного аппарата, эндокарда и стенках дыхательных путей ведет к нарушению функции сердца, развитию обструктивной болезни легких, снижению дыхательного объема. Печень и селезенка увеличиваются, живот становится растянутым, что приводит к появлению грыж. Все большие суставы (включая запястье, локтевые, плечевые, тазобедренные и коленные) могут страдать при синдроме Хантера с последующим развитием тугоподвижности. Прогрессирующее вовлечение пальцев и сустава большого пальца ведет к потере способности брать мелкие предметы. Изменения в области запястья способствуют появлению выраженных нарушений подвижности кистей рук. Уменьшается длина костей, кожа верхних отделов конечностей и спины приобретает цвет слоновой кости. Изменение кожи не является ведущим признаком синдрома Хантера, но тем не менее, является предиктором тяжелого течения болезни. Накопление гликозаминогликанов в головном мозге ведет к задержке умственного развития.

Клиника синдрома Хантера индивидуальна у каждого больного и не всегда сопровождается задержкой умственного развития. Описаны случаи, когда продолжительность жизни была более 50 лет без потери трудоспособности, у некоторых больных нарушения интеллекта отмечаются после 20–30 лет. Часть больных имеют продолжительность жизни не более 15 лет и тяжелые умственные нарушения.

Методы исследования. Для синдрома Хантера характерно наличие гликозаминогликанов (ГАГ) в моче. Однако в отдельных случаях уровень ГАГ может быть нормальным. Окончательно диагноз синдрома Хантера подтверждается определением активности I2S в сыворотке, лейкоцитах крови или в фибробластах, полученных при биопсии кожи. Пренатальная диагностика синдрома Хантера проводится путем определения активности I2S в амниотической жидкости или в ворсицах хориона.

Прогноз. Неблагоприятный.

Кроме синдрома Хантера в настоящее время выделяют 14 типов мукополисахаридозов. Наиболее изучены: синдром Гурлера (мукополисахаридоз I типа), болезнь Пфандлера-Гурлера, болезнь Шейе (поздний вариант синдрома Гурлера), болезнь Санфилиппо (мукополисахаридоз III типа), болезнь Моркио (мукополисахаридоз IV типа), синдром Марото-Лами (мукополисахаридоз VI типа), синдром Слая (мукополисахаридоз VII типа), синдром Ди Ферранте (мукополисахаридоз VIII типа).

4.3.1.5. Маннозидоз. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Шифр по МКБ-10: E77.

Патогенез. В основе заболевания лежит недостаточность лизосомного фермента, в результате чего нарушается катаболизм маннозы и происходит накопление этого вещества в головном мозге, печени, костях, роговице, хрусталике.

Клиника. Характерны: рвота, спленомегалия, грубые черты лица, макроглоссия, широкие промежутки между зубами, низкий рост, глухота, помутнение хрусталика, мышечная слабость, черты множественного дисостоза, повторные респираторные инфекции, отставание в умственном развитии, расширенные желудочки мозга.

Методы исследования. В лейкоцитах крови резкое снижение фермента. В моче большое количество маннозосодержащих олигосахаридов.

Прогноз. Неблагоприятный [3, 7].

4.3.2. Наследственные нарушения метаболизма, не связанные с лизосомными болезнями накопления.

А. Галактоземия. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Шифр по МКБ-10: E74.2.

Патогенез. Галактоза поступает в организм человека в составе дисахарида лактозы (молочный сахар, содержится только в молочных продуктах, концентрация в молоке колеблется от 2 до 6%). Под влиянием фермента лактазы лактоза расщепляется в кишечнике на 2 составные части: глюкозу и галактозу. Превращение галактозы в глюкозу (метаболический путь Лелуара) происходит при участии 3-х ферментов: галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT), галактокиназы (GALK) и уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (GALE). В соответствии с дефицитом этих ферментов различают 1 тип (классический вариант), 2 и 3 тип галактоземии. При недостаточности одного из ферментов концентрация галактозы в крови значительно повышается, в организме накапливаются промежуточные метаболиты галактозы, которые вызывают токсическое поражение ЦНС, печени, почек, селезенки, кишечника, глаз (рис. 32). Наиболее часто в клинической практике встречается классический (1 тип) галактоземии.

Клиника. Первые клинические проявления болезни отмечаются на 3–4-й день жизни новорожденного: желтуха, снижение массы тела, рвота, диарея, асцит, неврологическая симптоматика (судороги, нистагм, гипотония). В дальнейшем обнаруживается отставание в физическом и нервно-психическом развитии. Возможно быстрое развитие сепсиса, печеночной недостаточности, почечной недостаточности, двусторонней катаракты.

Методы исследования. Самым эффективным методом ранней диагностики галактоземии является проведение неонатального скрининга. В недиагностированных случаях (отсутствие неонатального скрининга) отмечаются галактоземия, галактозурия, гиперхлоремический ацидоз, альбинурия, аминокислотурия.

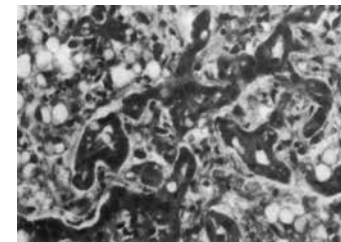


Рис. 32. Печень при галактоземии у ребенка раннего возраста. Пролиферация эпителия желчных капилляров и большие капли жира в рядом расположенных гепатоцитах [107]

Прогноз. При поздней диагностике – неблагоприятный [3, 7].

Б. Врожденная непереносимость фруктозы. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [3, 7].

Шифр по МКБ-10: E74.1.

Патогенез. Врожденная непереносимость фруктозы связана с дефицитом печеночного фермента альдолазы В (фруктозы-1-фосфат альдолазы). Дефицит этого фермента может также отмечаться в кишечнике и почках. Распространенность составляет 1/20000. Клинические симптомы болезни были впервые описаны в 1956 году Chambers R.A. и Pratt R.T.

Клиника. Первые симптомы болезни появляются сразу после приема продуктов, содержащих фруктозу: мёд, яблоки, абрикосы, груши, виноград, авокадо [25,46, 70] и поначалу заболевание трактуется как синдром раздраженного кишечника [69]. В клинической картине болезни отмечаются такие симптомы, как тошнота, рвота, боли в животе и симптоматическая гипогликемия. Первые симптомы болезни могут появляться еще в период новорожденности. При отсутствии диеты с исключением фруктозы прогрессирует дефицит массы, снижаются темпы физического развития, отмечается нарушение функции печени и почек, развивается метаболический ацидоз, описаны случаи летального исхода [122].

Методы исследования. Для диагностики болезни используется тест толерантности к фруктозе. Lozinsky A. et al. [46] предлагают нагрузочную дозу фруктозы из расчета 1 г/кг, но не более 12 г на прием, в виде 10% водного раствора. Тест считается положительным, если спустя 8 часов после приема фруктозы появляются абдоминальные боли, диарея, вздутие живота.

Прогноз. Благоприятный при полном исключении фруктозы из питания ребенка.

В. Тирозинемия. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Шифр по МКБ-10: E70.2.

Патогенез и клиника. На сегодняшний день существуют 3 типа тирозинемии (рис. 33).

1 тип тирозинемии (гепаторенальная тирозинемия) относится к самым тяжелым вариантам тирозинемии и связан с дефицитом фермента фумарилацетонацетат гидролазы, который катализирует последнюю стадию деградации тирозина: переход фумарилацето-

ацетата в фумарат, ацетоацетат и сукцинат. В результате дефицита фермента происходит накопление фумарилацетоацетата в гепатоцитах и тубулярном эпителии проксимальных канальцев нефрона [115]. Увеличение концентрации фумарилацетоацетата ингибирует, в свою очередь, предыдущие этапы метаболизма тирозина, что ведет к накоплению этой аминокислоты в тканях. Тирозин не является токсичным веществом для печени и почек, но его накопление вызывает изменения со стороны кожи и нарушение психомоторного развития. В клинической картине доминируют поражение печени (гепатомегалия, прямая гипербилирубинемия, желтуха, цирроз, коагулопатия и связанный с ней геморрагический синдром, асцит). Поражение почек имеет клинику синдрома Фанкони: ренальный тубулярный ацидоз, гипопосфатемия и аминоацидурия. Возможно также развитие кардиомиопатии [50]. Распространенность составляет 1/100000, но в некоторых провинциях Канады намного выше: 1/16000 и 1/1846.

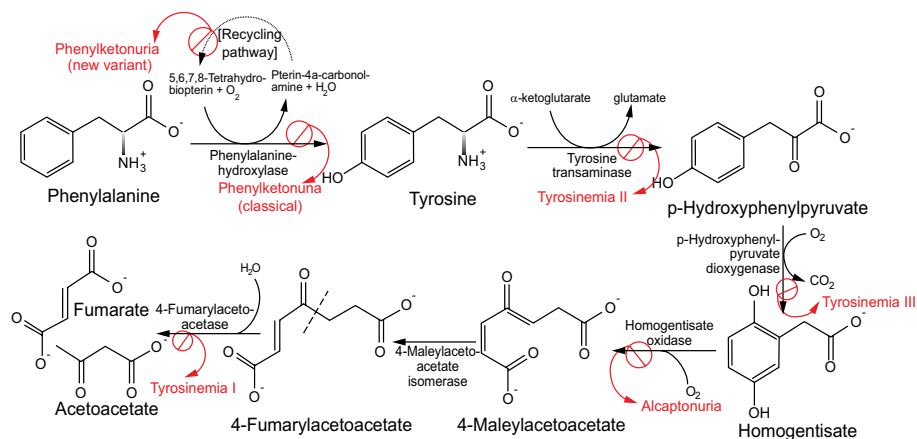


Рис. 33. Патофизиология метаболических нарушений тирозина, приводящих к повышению уровня тирозина в крови (Wikipedia, 2015).

II тип тирозинемии (известный также как синдром Richner-Hanhart) вызывается дефицитом фермента тирозинаминотрансферазы, который является первым в цепи ферментов, конвертирующих тирозин до более мелких молекул. В результате дефицита фермента нарушается переход тирозина в р-гидроксифенилпируват. Основными клиническими признаками 2 типа тирозинемии является поражение глаз (кератит, слезотечение, фотофобия), кожи (пальмоплантарный гиперкератоз) и задержка интеллектуального развития [112]. Манифестация болезни отмечается на 2-4 году жизни. Встречается с частотой 1/250000.

III тип тирозинемии относится к очень редким заболеваниям. Распространенность не изучена. В основе развития заболевания лежит дефицит фермента 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы, который катализирует перевод гидроксифенилпирувата в homogentizinoic acid [87]. Характерными признаками тирозинемии 3 типа являются задержка интеллектуального развития, судороги и интермиттирующая атаксия.

Ниже приведена схема патогенеза всех 3 типов тирозинемии.

Методы исследования. В крови повышен уровень тирозина и метаболитов.

Прогноз. Неблагоприятный.

Г. Болезнь Вильсона–Коновалова. Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма меди, накапливающейся в головном мозге и печени.

Шифр по МКБ-10: E83.0.

Патогенез. В основе заболевания лежит нарушение синтеза фермента церулоплазмينا и снижение его концентрации в крови. Церулоплазмин принимает непосредственное участие в выведении меди из организма. Не связанная с церулоплазмином медь накапливается практически во всех органах и тканях, но в первую очередь в головном мозге, органах зрения, почках, печени. В печени формируется крупноузловой или смешанный цирроз, в почках в первую очередь страдают проксимальные канальцы. В головном мозге поражаются в большей степени базальные ганглии, зубчатое ядро мозжечка и Substantia nigra. Отложение меди в десцеметовой мембране глаза приводит к формированию кольца Кайзера-Флейшера (рис. 34).

Клиника. В клинической картине болезни доминирует поражение центральной нервной системы, что проявляется гиперкинезами, повышенным мышечным тонусом и/или параличами, атетозом, эпилептическими припадками, слюнотечением, дизартрией, нарушением поведения, речи [57]. Поражение печени характеризуется гепатомегалией, симптомами хронического гепатита, цирроза. Нередко отмечаются гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Кроме этого, выявляются признаки ренального тубулярного ацидоза (глюкозурия, аминоацидурия, фосфатурия, уратурия, протеинурия).

Методы исследования. Основой диагностики является картина болезни. Диагноз заболевания подтверждается:

- Наличием кольца Кайзера-Флейшнера или его «обломков». Необходим осмотр с помощью щелевой лампы (зелёное или зеленовато-коричневое кольцо Кайзера-Флейшера на роговице у лимба).
- Снижение содержания меди в сыворотке крови ниже 80 мкг на 100 мл (< 9,4 мкмоль/л).
- Снижение концентрации церулоплазмينا ниже 20 мг на 100 мл (< 1 мкмоль/л).
- Повышение экскреции меди с мочой более 100 мкг в сутки (> 1,6 мкмоль/сутки).

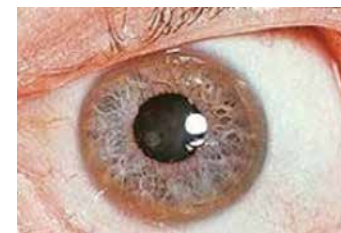


Рис. 34. Кольца Кайзера–Флейшера вокруг радужной оболочки глаз (www.wikipedia.org)

Прогноз. Неблагоприятный [3, 7].

Д. Гемохроматоз. До настоящего времени неизвестно, является ли болезнь врожденной с аутосомно-рецессивным типом наследования или же это следствие приобретенного дефекта обмена железа во время беременности [7, 32]. Тем не менее, согласно последним исследованиям, можно с уверенностью говорить о существовании врожденного генетически детерминированного варианта заболевания, имеющего аутосомно-рецессивный тип наследования [20]. Значительно чаще гемохроматоз встречается у лиц мужского пола – почти в 24 раза чаще, чем у женщин [20].

Шифр по МКБ-10: E83.1.

Патогенез. При гемохроматозе нарушена нормальная регуляция железа, что приводит к токсической аккумуляции его в жизненно важных органах, развитию цирроза, болезням костей и суставов, сахарному диабету, заболеваниям сердца (35). При гемохроматозе первичным функциональным дефектом является нарушение регуляции захвата железа клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что приводит к его неограниченному всасыванию.

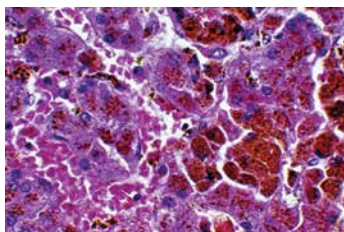


Рис. 35. Гемохроматоз печени (Wikipedia, 2015)

Клиника. Симптомы врожденного гемохроматоза неспецифичны, особенно на ранних стадиях болезни, и включают поначалу вялость, чувство усталости, сонливость, артралгии, похудание, снижение артериального давления. У мужчин нередко отмечается развитие импотенции. Позже выявляются остеопороз, цирроз, гепатоцеллюлярный рак печени, кардиомиопатию, нарушение сердечного ритма, гипогонадизм. В то же время у детей клиническая картина может развиваться в течение нескольких часов и недель с момента рождения.

Основными клиническими проявлениями являются желтуха, гипогликемия, выраженная коагулопатия. Наиболее характерными симптомами гемохроматоза у детей являются гиперпигментация кожи (серо-бурый или коричневый цвет); увеличение и уплотнение печени, сахарный диабет. Выраженность пигментации зависит от давности заболевания. Гиперпигментация наиболее заметна на открытых участках тела (лице, руках), в подмышечных впадинах, в области половых органов.

Методы исследования:

1. Диагноз подтверждается высоким уровнем ферритина (до 2000–3000 мкг/л), сывороточного железа и насыщенности трансферрина в крови.
2. Магнитно-резонансная томография, выявляющая признаки экстрапеченочного гемосидероза.
3. Биопсия печени.

Прогноз. Неблагоприятный.

Е. Врожденная генерализованная липодистрофия (синдром Берардинелли-Сейпа – Berardinelli-Seip syndrome). Встречается с частотой от 1/12 млн жителей до 1/200 000 (Ливан, Китай). Распространенность в России, странах Европы и США не изучена. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Шифр по МКБ-10: E88.1.

Патогенез. У всех больных с врожденной генерализованной липодистрофией нарушено отложение жира в подкожно-жировой клетчатке, вплоть до его полного отсутствия. В результате жир, поступающий с пищей или образующийся эндогенно, откладывается в тканях, имеющих большое метаболическое значение (мышечной и печени). Итогом является развитие выраженной резистентности к инсулину. Кроме этого, отмечается гипертриглицеридемия, ведущая к стеатозу печени и циррозу. Следствием цирроза и стеатоза является печеночная недостаточность и летальный исход. У некоторых детей отмечается развитие гипертрофической кардиомиопатии [56, 88].

Клиника. Ведущими признаками являются отсутствие жировой ткани (начиная с рождения), длинные конечности, акромегалия, высокий рост, гипертрофическая кардиомиопатия, гепатоспленомегалия, резистентность к инсулину, дислипидемия (повышение уровня триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности). Встречаются также задержка умственного развития, пупочная грыжа, гипертрихоз, кисты в костной ткани, преждевременное половое развитие у девочек (рис. 36, 37).

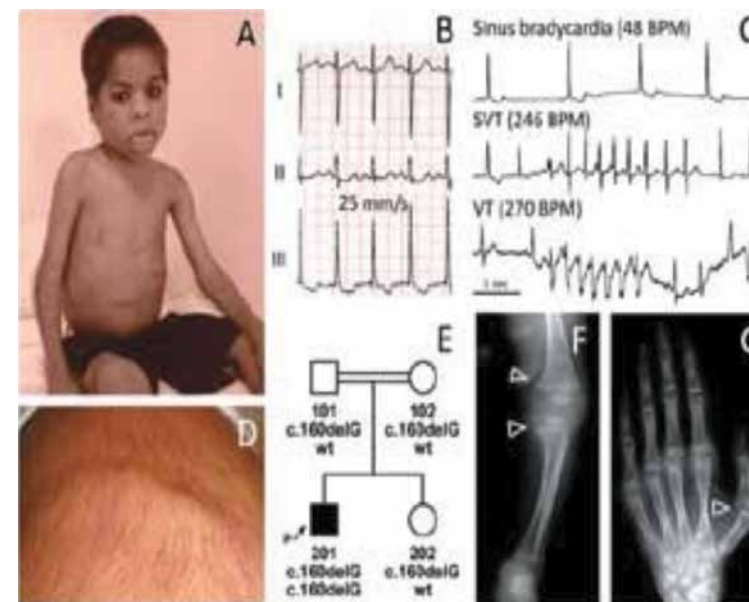


Рис. 36. Врожденная генерализованная липодистрофия с удлинением до 0,48 сек. интервалом QT [56]

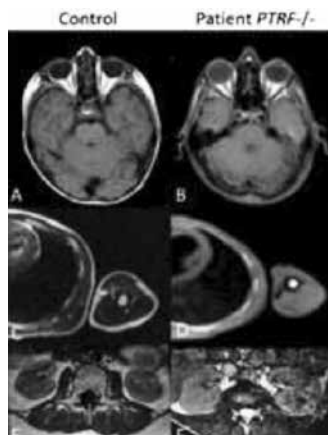


Рис. 37. Нарушение развития жировой ткани у детей с врожденной генерализованной липодистрофией. Магнитно-резонансная компьютерная томография [56]. А, С, Е – здоровый ребенок; В, D, F – с генерализованной липодистрофией

Методы исследования. В биохимическом анализе крови отмечается выраженное повышение триглицеридов при нормальном уровне холестерина, незначительное или умеренное повышение инсулина. Уровень глюкозы в пределах нормы. Функции почки и электролитный обмен не страдают. При проведении УЗИ выявляется большая печень с повышенной эхогенностью. Нередко имеется спленомегалия.

Прогноз. Неблагоприятный.

Ж. Синдром Зеллвегера. Относится к группе генетических детерминированных заболеваний, называемых пероксисомными болезнями, при которых страдают развитие головного мозга и рост миелиновой оболочки, а жировая ткань является изолятором нервных волокон. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Синдром Зеллвегера (Zellweger syndrome, или цереброгепаторенальный синдром) является редким заболеванием, манифестирующим с рождения [7, 12, 24].

Шифр по МКБ-10: Q87.8.

Патогенез. В основе синдрома Зеллвегера лежит дефицит или отсутствие перокси-сом в клетках печени, почек и мозга. В результате генетических нарушений β -оксидазы пероксисом неспособны расщеплять длинноцепочечные жирные кислоты. Это одно из семейных заболеваний, при которых имеются нарушения, называемые лейкодистрофией. Имеются три варианта нарушений биогенеза пероксисом, один из которых получил название синдрома Зеллвегера, второй – неонатальной адренолейкодистрофии, третий – инфантильной болезни Refsum. Длинноцепочечные жирные кислоты накапливаются в центральной нервной системе (в головном и спинном мозге), пероксисомы клеток не могут воспринимать необходимые протеины для осуществления процессов окисления.

Клиника. Главными признаками синдрома Зеллвегера являются гепатомегалия, высокий уровень железа и меди в периферической крови, нарушение зрения, катаракта, ретинопатия и глаукома. У некоторых детей отмечаются пренатальные нарушения роста.

Непосредственно после рождения выявляется снижение мышечного тонуса, малый двигательный объем. Возможно необычное строение лицевого черепа, задержка умственного развития, судороги, нарушение сосания и глотания. Достаточно часто встречаются желтуха и желудочно-кишечные кровотечения. Нередко присоединяются вторичные осложнения в виде пневмонии, развития тяжелой дыхательной недостаточности. Отмечается задержка психического и физического развития, пороки развития почек, сердца, печени.

Методы исследования. Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, уровня сывороточного железа, жирных и желчных кислот. Характерна прямая гипербилирубинемия.

Прогноз. Неблагоприятный. Летальный исход наступает при явлениях респираторного дистресс-синдрома, желудочно-кишечных кровотечениях и печеночной недостаточности. Продолжительность жизни, как правило, не превышает 6 месяцев.

3. Mulibrey-нанизм (muscle-liver-brain-eye-nanism; MUL-nanism). Предполагается, что заболевание относится к пероксисомным заболеваниям, передается по аутосомно-рецессивному типу [37].

Шифр по МКБ-10: Q64-Q79.

Патогенез. Патогенез MUL-нанизма неизвестен. Считается, что при этом заболевании нарушается синтез белка, в структуру которого входит цинк (TRIM37 protein).

Клиника. Для детей с MUL-нанизмом характерно отставание в росте более чем на 2,5 σ . В клинической картине обращают на себя внимание особенности строения лица: скафоцефалия, треугольная форма лица, широкий и высокий лоб, низкая переносица (38). Конечности тонкие, около 96% детей имеют высокий голос. Гепатомегалия отмечается у 45% пациентов.

В неонатальном периоде более трети детей имеют признаки РДС-синдрома, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Уже с периода новорожденности выявляется задержка физического развития (более 96% новорожденных). Более 50% больных на первом году жизни страдают частыми респираторными заболеваниями, имеют мышечную гипотонию. У 16% детей выявляется патология сердца, перикардит.

Как правило, у всех больных обнаруживают изменения со стороны костной ткани: поясничный лордоз, тонкие и длинные кости, выраженный затылочный бугор, гипертелоризм, низко расположенное неглубокое турецкое седло, грудная клетка с развернутой нижней апертурой и тонкими ребрами (рис. 39, 40).



Рис. 38. Внешний вид ребенка с MUL-нанизмом [37]



Рис. 39. Изменения трубчатых костей у ребенка с MUL-нанизмом [37]



Рис. 40. Особенности свода черепа и изменения турецкого седла у ребенка с MUL-нанизмом [37]

Методы исследования. Диагноз ставится на основании характерных внешних признаков, данных рентгенологического исследования.

Прогноз. Относительно благоприятный. У 7–8% больных возможно развитие опухоли печени, менее 5% детей имеют недостаточность кровообращения вследствие перикардита.

И. Синдром Беквита–Видемана. Встречается также под названием персистирующая неонатальная гипогликемия.

Шифр по МКБ-10: Q89.8.

Патогенез. При синдроме Беквита–Видемана обнаруживают структурные и функциональные аномалии критического района короткого плеча хромосомы 11 [3, 7].

Тяжесть заболевания обусловлена персистирующей гипогликемией в результате избыточной секреции инсулина.

Клиника. Новорожденные имеют большую массу (как правило, более 4 кг). Наряду с гепатомегалией наблюдаются увеличение других внутренних органов – почек, поджелудочной железы, матки, мочевого пузыря, вилочковой железы, макроглоссия, грыжа пупочного канатика, горизонтальные насечки на мочках ушных раковин. Для больных характерна относительная микроцефалия. Нередко отмечаются судороги как результат гипогликемии.

Методы исследования:

1 Медико-генетические.

2. Контроль за уровнем глюкозы в крови: отмечается персистирующая гипогликемия.

Прогноз. Относительно благоприятный.

К. Семейная гипертриглицеридемия. Наследуется по аутосомно-доминантному типу [3, 7].

Шифр по МКБ-10: E88.1.

Патогенез. Заболевание связано с избытком липопротеидов в плазме вследствие усиления их синтеза в печени. Характерно массивное облитерирующее поражение коронарных сосудов, аорты, сонных и подвздошных артерий.

Клиника. Обычно развивается ожирение, характерна выраженная жировая прослойка на лице и на шее. Почти всегда пальпируется плотная, с тупым краем печень.

Методы исследования. Повышен уровень триглицеридов, мочевой кислоты, холестерина, тимоловой пробы, трансаминаз в сыворотке крови. Нарушена толерантность к глюкозе.

Прогноз. Благоприятный.

Л. Семейная хиломикронемия (гиперлипопротеинемия I типа). Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [3, 7].

Шифр по МКБ-10: E78.3.

Патогенез. Характеризуется нарушением разрушения триглицеридов, входящих в состав хиломикронов и клиренса хиломикронов из крови. Больные являются гомозиготами по мутации, препятствующей нормальной экспрессии активности липопротеинлипазы. Первичный генетический дефект затрагивает, по-видимому, саму структуру фермента: количество активатора липопротеинлипазы – апопротеина С-II – не изменено. Родители больного являются облигатными гетерозиготами по дефекту липопротеинлипазы, однако с клинической точки зрения они здоровы. В результате недостаточности липопротеинлипазы у гомозигот хиломикроны не могут нормально метаболизироваться, поэтому после приема жирной пищи их уровень заметно повышается. Если у здорового человека хиломикроны исчезают из крови через 12 часов после еды, то у больного их высокий уровень сохраняется и через несколько суток, на фоне голодания или потребления обезжиренной пищи. Содержащиеся в крови хиломикроны, проходя через капилляры поджелудочной железы, вызывают ее воспаление. В просвете капилляров на них действуют небольшие количества липазы, проступающей из ткани железы. В результате частичного гидролиза триглицеридов и фосфолипидов хиломикронов образуются токсичные продукты, в том числе жирные кислоты и лизолецитин, разрушающие тканевые мембраны, в связи с чем усиливается высвобождение липазы из ацинарных клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию острого приступа панкреатита.

Клиника. Обычно заболевание проявляется в детстве, начиная с неонатального периода. Характерны ксантомы, гепато- и сплено-мегалия, слабость, приступообразные боли в животе. Отмечаются тошнота и рвота. Основным осложнением болезни является рецидивирующий панкреатит.

Методы исследования. Повышены уровни триглицеридов, холестерина в сыворотке крови. Сыворотка крови имеет молочно-мутный цвет. Выявляется снижение активности липопротеинлипазы.

Прогноз. Благоприятный.

4.4. Паразитарные заболевания как причина гепатомегалии

Развивающаяся индустрия туризма позволяет не только расширить кругозор и провести незабываемый отдых в ранее мало посещаемых странах, но и, к сожалению, иметь серьезные последствия. В первую очередь это возможность инфицирования паразитарными инфекциями, которые прежде встречались на территории страны крайне редко или не встречались вообще. Причинами гепатомегалии могут быть тропическая малярия (в первую очередь у лиц, посетивших эндемичные районы), боррелиоз и гельминтозы. Среди множества гельминтов паразитировать в гепатобилиарной системе могут несколько видов.

4.4.1. Гельминтозы гепатобилиарной системы:

- Описторхоз;
- Фасциоз (тропики и субтропики);
- Клонорхоз (бассейн реки Амур);
- Шистосомозы (Африка, Южная Америка, Юго-Восточная Азия);
- Гепатикоз (вызывается нематодой *Hepaticola hepatica*, гельминтоз грызунов);
- Капилляриоз.

Клинические проявления гельминтозов гепатобилиарной системы имеют общие черты:

- Снижение аппетита,
- Боли в животе,
- Тошнота,
- Рвота,
- Анорексия,
- Потеря массы,
- Лихорадка,
- Синдром мальабсорбции, дисбиоз кишечника,
- Отставание в умственном и физическом развитии,
- Риск развития туберкулеза,
- Канцерогенное действие,
- Гепатит,
- Эозинофилия.

В качестве иллюстрации гельминтоза гепатобилиарной системы приводим выписку из истории болезни.

Клинический пример №4. Выписка из истории болезни ребенка А., возраст 2,5 года.

В течение 5 месяцев (август–декабрь 2011 года) отмечались кашель, периодически возникающий субфебрилитет, боли в животе, слабость. Отмечены эпизоды бронхообструктивного синдрома. В общем анализе крови по месту жительства (проведен впервые в конце ноября 2011) выявлены лейкоцитоз ($29 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия (55%), ускоренная СОЭ (26 мм/час). Направлен в НИИ паразитологии для обследования на тканевой гельминтоз. При обследовании в НИИ паразитологии в крови выявлен высокий титр антител к токсокарам (1/3200 от 1.12.2011), цисты лямблий (3.12.2011). Был назначен немозол 10 мг/кг – 10 дней, зиртек 5 кап x 2 раза в сутки (утром и вечером).

Для продолжения лечения 5.12.2011 поступил в педиатрическое отделение ТДГБ. При поступлении отмечалось выраженное увеличение живота, гепатоспленомегалия (рис. 41).

Ультразвуковое исследование (проф. М.И. Пыков, РМАПО, 10.01.12)

Печень значительно увеличена, средней эхогенности, неоднородная по структуре, большое количество гипозоногенных включений неправильной формы с размытыми контурами, диаметром до 7 мм. Желчный пузырь деформирован, стенки до 4 мм. В воротах печени много увеличенных лимфоузлов до 25 мм в диаметре.



Рис. 41. Внешний вид ребенка А. Диагноз: Токсокароз. Лямблиоз.

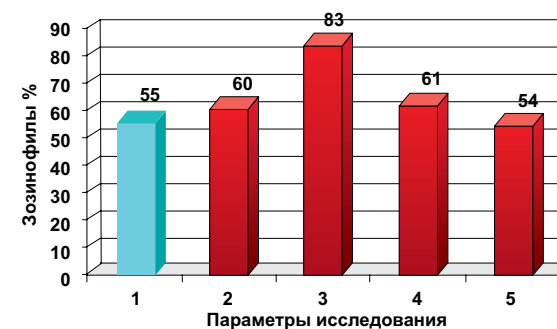


Рис. 42. Динамика уровня эозинофилов (до лечения и на фоне антигельминтной терапии) у ребенка А., 2012 (ТДГБ)

А. Описторхоз. Вызывается сибирской (кошачьей) двуусткой, паразитирующей во внутрипеченочных желчных протоках, желчном пузыре и протоках поджелудочной железы [75].



Рис. 43. Сибирская двуустка

Шифр по МКБ-10: B66.0.

Патогенез. В патогенезе описторхоза имеют значение механические, токсико-аллергические, нейрогенные и бактериальные факторы. Личинки описторхисов (рис. 43) при поступлении со съеденной рыбой (карповых пород) в кишечник человека выходят из окружающих их оболочек и по общему желчному и панкреатическому протокам проникают в печень, желчный пузырь и поджелудочную железу, где через 2 недели достигают половой зрелости, а через месяц начинают откладывать яйца. Основную роль в патогенезе описторхоза играют аллергические реакции, которые возникают в результате выделения гельминтами продуктов их обмена веществ; механическое воздействие гельминтов, которое проявляется повреждением стенок желчных и панкреатических протоков, желчного пузыря присосками и шипиками, покрывающими поверхность тела гельминта [75]. Скопление паразитов обуславливает замедление тока желчи и секрета поджелудочной железы. За счет нервно-рефлекторных влияний, посредством раздражения гельминтами нервных элементов протоков, возникают патологические нервные импульсы, передающиеся на желудок и двенадцатиперстную кишку. При наличии дискинезии билиарного тракта в желчевыводящих путях скапливаются паразиты, яйца, клетки слущенного эпителия, вплоть до временного или полного прекращения тока желчи. Это способствует присоединению вторичной инфекции в желчных путях. Нередко развивается железистая пролиферация эпителия желчных и панкреатических протоков, которую следует рассматривать как предраковое состояние.

Клиника. Инкубационный период при описторхозе продолжается 2-4 недели. В ранней фазе описторхоза могут быть повышение температуры тела, боли в мышцах и суставах, рвота, понос, болезненность и увеличение печени. Иногда увеличивается и селезенка, появляются аллергические высыпания на коже. В поздней фазе описторхоза главной жалобой больных являются боли в эпигастрии и правом подреберье. У многих больных они иррадиируют в спину, а иногда в левое подреберье. Нередко боли обостряются в виде приступов желчной колики. Часто возникают головокружения, головные боли, диспептические расстройства. Некоторые больные указывают на бессонницу, частую смену настроения, повышенную раздражительность. Температура тела субфебрильная или нормальная. Печень часто увеличена и уплотнена. Обычно имеется равномерное увеличение органа, но у отдельных больных преимущественно увеличивается его правая или левая доля. Функции печени (белково-синтетическая, пигментная, антитоксическая) при неосложненном описторхозе нормальные или незначительно нарушены.

Методы исследования. Повышены уровни α 2-глобулинов, γ -глобулинов, АлАт, щелочная фосфатазы. Показано ультразвуковое исследование.

Прогноз. Благоприятный.

Б. Фасциоз. Вызывается *Fasciola hepatica*.

Шифр по МКБ-10: B66.3.

Патогенез. Источниками инфекции являются млекопитающие, такие как козы, овцы и крупный рогатый скот. *Fasciola hepatica* паразитирует в печени и желчном пузыре. Личинки фасциол (рис. 44), попавшие с пищей или водой в желудочно-кишечный тракт, проникают в желчевыводящую систему, а иногда и в другие ткани. Возможно, эта миграция осуществляется гематогенным путем. Личинки, внедряясь в кровенос-

ную систему воротной вены, через брюшину проникают в полость живота, мигрируют в печень и через глассонову капсулу проникают в печеночную паренхиму, затем в желчные протоки, где через 3-4 месяца заканчивается половой цикл их развития. В процессе миграции молодые и взрослые фасциолы наносят механические повреждения тканям, а иногда могут вызвать полную механическую закупорку желчного протока. Продукты метаболизма гельминта обуславливают токсико-аллергические реакции, которые наиболее отчетливо проявляются в раннем периоде развития болезни. Токсико-аллергические реакции вызывают раздражения нервных окончаний желчных ходов, что приводит к возникновению висцеро-висцеральных рефлексов, влияющих на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Нарушения нормальной циркуляции желчи по протокам создают благоприятные условия для возникновения вторичной инфекции. В паренхиме печени иногда обнаруживаются микронекрозы и микроабсцессы. В более позднем периоде болезни возникают расширение просвета протока, утолщение стенок и аденоматозное разрастание эпителия желчных протоков, иногда развивается гнойный ангиохолеангит.



Рис. 44. Печеночная фасциоза Яйца фасциолы

Клиника. Инкубационный период при фасциозе продолжается 1-8 недель. Заболевание начинается с появления слабости, недомогания, головной боли, понижения аппетита, зуда кожи. Температура тела может повыситься до 39-40°C. В этот момент может появиться крапивница, субиктеричность склер. Характерны боли в эпигастриальной области, в правом подреберье, тошнота и рвота. Увеличиваются размеры печени. По консистенции она становится плотной и болезненной при пальпации. Чаще увеличивается левая доля печени, что приводит к набуханию эпигастриальной области. Боли в области печени носят приступообразный характер. После прекращения болей размеры печени несколько сокращаются. Селезенка увеличивается редко. Температура тела постепенно снижается до нормальной, заболевание переходит в хроническую форму. При этом ведущими клиническими проявлениями становятся диспепсические симптомы: боли в эпигастриальной области, которые чаще имеющие приступообразный характер, снижение аппетита, вздутие живота, урчание.

При длительном течении болезни отмечаются стойкая диарея, макроцитарная анемия, гепатит и выраженное истощение. Поздняя диагностика и отсутствие терапии могут привести к летальному исходу. Заболевание может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. При наличии анорексии, тошноты, рвоты и потери массы может быть ошибочно поставлен диагноз холангиоцеллюлярной карциномы [60].

Методы исследования:

- Обнаружение яиц паразита в фекалиях и дуоденальном содержимом.
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, позволяющая выявить характерные изменения печени и желчных путей и исключить карциному.

Прогноз. Благоприятный при своевременном лечении.

В. Токсокароз. Вызывается токсокарой (собачьей или кошачьей).

Шифр по МКБ-10: B83.0.



Рис. 45. Яйца токсокар

Токсокара

Патогенез. Проглоченные личинки, пенетрирующие кишечную стенку, разносятся с током крови по всем органам. В тканях вызывают воспалительную гранулематозную реакцию [75]. Инфицирование человека происходит при проглатывании яиц токсокар (рис. 45). В проксимальном отделе тонкой кишки из яиц выходят личинки, которые через слизистую оболочку проникают в кровоток, затем заносятся в печень и правую половину сердца. Попадая в легочную артерию, личинки продолжают миграцию и переходят из капилляров в легочную вену, достигают левых отделов сердца и затем разносятся артериальной кровью по органам и тканям. Циркулируя по сосудистой системе, они достигают мест, где диаметр сосуда не позволяет двигаться им дальше (диаметр личинки 0,02 мм). Здесь они покидают сосудистое русло, внедряясь в окружающие ткани. Личинки токсокар оседают в печени, легких, сердце, почках, поджелудочной железе, головном мозге, глазах и других органах и тканях, сохраняя жизнеспособность в течение месяцев и лет, пребывая в «дремлющем» состоянии. Часть из них может вновь активизироваться и вновь продолжить миграцию, другая часть инкапсулируется и постепенно разрушается внутри капсулы.

Мигрируя в организме человека, личинки травмируют ткани, оставляя геморрагии, некрозы, воспалительные изменения. Ведущая роль в развитии иммунологических и иммунопатологических реакций принадлежит сенсибилизации организма антигенами токсокар. Для токсокароза характерным является образование гранул в печени, легких, а также поджелудочной железе, миокарде, мезентериальных лимфатических узлах, головном мозге. Их формирование происходит за счет механизмов аллергической реакции замедленного типа. Проглоченные личинки, пенетрирующие кишечную стенку, разносятся с током крови по всем органам.

Клиника. Висцеральный токсокароз часто проявляется рецидивирующей лихорадкой на протяжении нескольких недель и даже месяцев, при этом температура чаще субфебрильная, реже – фебрильная. Наблюдается увеличение отдельных лимфатических узлов, нередко присутствует тотальная лимфаденопатия. У большинства больных вис-

церальным токсокарозом наблюдается поражение легких в виде бронхитов и бронхопневмоний. В некоторых случаях может развиваться бронхиальная астма. У трети пациентов заболевание сопровождается рецидивирующими эритематозными или уртикарными высыпаниями на коже. В отдельных случаях токсокароз протекает с развитием миокардита, панкреатита. Поражение центральной нервной системы наблюдается при миграции личинок токсокар в головной мозг и проявляется эпилептиформными припадками, парезами и параличами.

Методы исследования:

1. Определение титра антител к токсокарам.
2. В общем анализе крови характерны эозинофилия, лейкоцитоз.
3. Биохимический анализ крови: гипер-гаммаглобулинемия.
4. УЗИ.

Прогноз. Благоприятный при специфической терапии

Г. Эхинококкоз. Вызывается ленточными червями.

Шифр по МКБ-10: B67.8.

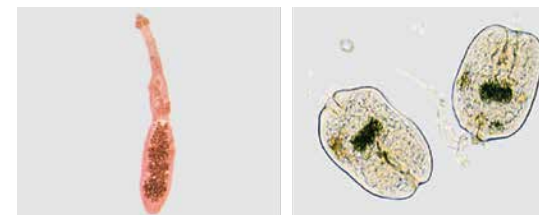


Рис. 46. Возбудитель эхинококка

Яйца эхинококка

Патогенез. В желудочно-кишечном тракте человека онкосферы (яйца) эхинококка (рис. 46) освобождаются от оболочки, а выделившиеся личинки внедряются в мезентериальные кровеносные сосуды и разносятся током крови. Большая часть личинок задерживается в печени, часть из них попадает в легкие (через малый круг кровообращения). Незначительная часть проникает в почки, кости, мозг. В печени к концу 5 месяца вокруг эхинококковой кисты формируется фиброзная капсула.

Эхинококковый пузырь имеет сложное строение. Наружная (гиалиновая) оболочка состоит из множества концентрических пластинок, не содержащих клетки, что важно для диагностики. Изнутри она выстлана зародышевым слоем, который дает начало форменным элементам пузыря (протосколексы и выводковые капсулы). В пораженном органе может развиваться одна киста (солитарное поражение) или несколько (множественный эхинококкоз). Размеры кист значительно варьируют: от 1–5 до 40 см и более в диаметре. Эхинококковая киста растет экстенсивно, отодвигая и сдавливая ткани хозяина, которые атрофируются и некротизируются.

Паразитарные антигены оказывают сенсибилизирующее действие, особенно выраженное при множественном эхинококкозе. При этом иммунная система хозяина не в состоянии полностью уничтожить гельминта, что связано с наличием у эхинококка ряда приспособительных механизмов. К ним относят потерю паразитом части рецеп-

торов в период формирования гиалиновой оболочки, выработку иммуносупрессоров, белковую мимикрию за счет включения белков хозяина в свою жизнедеятельность. Проявления сенсибилизации лежат в основе анафилактического шока, возникающего при разрыве эхинококковой кисты [75].

Клиника. Болезнь в неосложненных случаях протекает годами и может быть выявлена случайно. В клинически выраженной стадии течение эхинококкоза зависит от локализации кист, их размеров, скорости развития, осложнений, вариантов сочетанного поражения органов, реактивности организма хозяина. При локализации кисты в правой доле печени болевой синдром сходен с таковым при холецистите. Отмечается похудание, снижение аппетита, при локализации в левой доле появляются изжога, отрыжка, рвота. При поверхностной локализации кисты она может пальпироваться. В запущенных случаях нарушается белковосинтетическая функция печени. Характерна диспротеинемия со снижением уровня альбуминов, протромбина и повышением уровня гамма-глобулинов. Клинические проявления эхинококкоза легких определяются локализацией кисты. Даже небольшая киста, расположенная вблизи плевры, рано проявляет себя болевым синдромом. При локализации эхинококкоза у бронхиального ствола клинические симптомы проявляются кашлем и сосудистыми расстройствами. Эхинококкоз почек нередко диагностируется лишь при выявлении эхинококкурии. Обнаружению обрывков сколексов в осадке мочи могут предшествовать тянущая боль в поясничной области, дизурические расстройства. Значительно реже встречаются эхинококкоз головного мозга, средостения, молочной железы, кишечника, крайне редко – костей, подкожной клетчатки.

Методы исследования. Ультразвуковое исследование. Реакция непрямой гемагглютинации и модификации латекс-агглютинации с эхинококковым диагностикумом.

Прогноз. Благоприятный при специфической терапии.

Д. Альвеококкоз. Поражает преимущественно печень.

Шифр по МКБ-10: B67.5.



Рис. 47. Альвеококк

Патогенез. Личинковая стадия заболевания отличается развитием инфильтрата в тканях. Дальше возникает прорастание данного образования в соседние органы и образование метастазов в легкие и мозг. Особенности альвеококка (рис. 47) является способность инфильтрирующего роста и метастазирования, что сближает данное забо-

левание со злокачественными опухолями. Первично всегда поражается печень [75]. Узел чаще локализуется в ее правой доле. Размеры узла варьируют от 0,5 до 30 см и более в диаметре. Возможно солитарное и многоузловое поражение печени. Паразитарный узел прорастает в желчные протоки, диафрагму, почку, кости. В пораженном органе развиваются дистрофические и атрофические изменения, фиброз стромы. Компенсация функции органа достигается за счет гипертрофии непораженных отделов печени. Развивается механическая желтуха, в поздних стадиях – билиарный цирроз.

В случае некротизации паразитарного узла в его центральных отделах формируются полости с ихорозным или гнойным содержимым. В патогенезе заболевания имеет значение, помимо механических факторов, наличие иммунологических и иммунопатологических механизмов (формирование аутоантител, иммуносупрессия). Личинковая стадия заболевания отличается инфильтративным развитием в тканях, дальше – прорастание в соседние органы и образование метастазов в легкие и головной мозг.

Клиника. В ранней стадии наблюдаются периодические ноющие боли в печени, чувство тяжести в правом подреберье, в эпигастрии. При поверхностном расположении паразитарный узел пальпируется в виде плотного участка печени. В неосложненной стадии альвеококкоза болевой синдром медленно прогрессирует, присоединяются диспепсические расстройства. Печень увеличена, при ее пальпации могут определяться участки каменистой плотности. Непораженные участки печени компенсаторно увеличиваются, имеют плотнорастягиваемую консистенцию. Нередко наблюдаются геморрагические проявления по типу болезни Шенлейн-Геноха. В стадии осложнений чаще всего развивается механическая желтуха, несколько реже (при прорастании узла в портальные сосуды или нижнюю, полую вену) – ортальная или кавальная гипертензия. При образовании в узле полостей распада появляются ознобы, лихорадка, могут развиваться абсцесс печени, гнойный холангит. При вскрытии полости могут образовываться бронхо-печеночные, плевро-печеночные свищи, развиваться перитонит, плеврит, перикардит.

Метастазирование альвеококка свидетельствует о далеко зашедшем процессе и его злокачественном течении. Чаще всего метастазы обнаруживаются в легких, головном мозге, реже – в почке, костях. В терминальной стадии болезни развиваются необратимые обменные нарушения, кахексия. Выделяют медленно прогрессирующую, активно прогрессирующую и злокачественную клинимо-морфологические формы болезни. Более тяжело и быстро протекает заболевание у приезжих в эндемичных очагах, лиц с иммунодефицитом (первичным и вторичным).

Методы исследования:

- Ультразвуковое исследование.
- Биохимический анализ крови: повышены билирубин, уровни γ -глобулинов, аминотрансфераз, щелочная фосфатаза. Снижено содержание альбумина.

Диагноз подтверждают с помощью латекс-агглютинации, реакции энзим-меченых антител с альвеококковым диагностикумом. Сколексы альвеококка изредка обнаруживают в мокроте.

Прогноз. Определяется осложнениями альвеококкоза (метастазированием узлов альвеококка, развитием вторичных бактериальных осложнений). Своевременное иссечение пораженных участков печени улучшает прогноз, при отсутствии лечения прогноз неблагоприятный [75].

Е. Печеночный аскаридоз. Является осложнением кишечного аскаридоза.

Шифр по МКБ-10: B77.8.

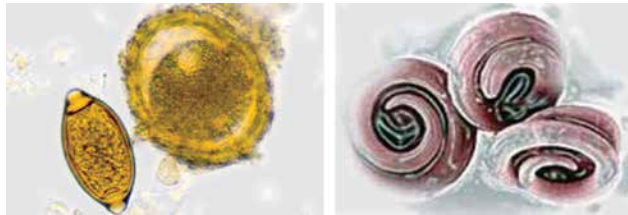


Рис. 48. Яйца аскариды

Аскариды

Патогенез. Наличие паразитов приводит к формированию грубых патоморфологических изменений паренхимы печени и образованию абсцедирующих полостей. Яйца аскарид (рис. 48) попадают через рот в желудок, затем в тонкую кишку, где в просвете развиваются личинки, проникающие в венозные сосуды слизистой оболочки, затем с током крови – в воротную вену. Начинается ранняя, миграционная, фаза аскаридоза, в основе которой лежит сенсибилизация продуктами метаболизма личинок аскарид и травматизация тканей во время их миграции. По системе воротной вены личинки попадают в печень, активно проникают в печеночные дольки, в печеночную вену, затем в нижнюю полую вену, в правую половину сердца, в капиллярную сеть легких. Личинки активно выходят в просвет альвеол, поднимаются в бронхиолы, бронхи, трахею и глотку. С бронхиальным секретом попадают в ротовую полость, заглатываются со слюной, возвращаются в тонкую кишку, где развиваются до половозрелых особей. Весь цикл развития аскарид от момента заражения человека аскаридозом до появления в фекалиях яиц новой генерации составляет 2,5–3 мес [75].

Клиника. Проникновение аскарид в желчные протоки сопровождается появлением внезапных, резких, коликообразных болей в верхней части живота и неукротимой рвотой. Дети занимают вынужденное колено-локтевое положение, при котором они чувствуют облегчение. В виде исключения наблюдается механическая желтуха. Порой отмечается повышение температуры, сопровождаемое ознобом. В некоторых случаях аскариды могут мигрировать во внутрипеченочные протоки, где самки откладывают тысячи яиц, а присоединение инфекции вызывает развитие острого гнойного холангита, абсцесса или гранулемы.

Методы исследования. Показано ультразвуковое исследование. В сыворотке крови характерно повышение трансаминаз, в периферическом анализе крови – лейкоцитоз. В стуле ребенка и дуоденальном содержимом выявляются яйца аскарид.

Прогноз. Благоприятный при проведении лечения.

Ж. Гепатиколёз. Вызывается нематодой *Hepaticola hepatica*.

Шифр по МКБ-10: B81.1.

Патогенез. Сквозь стенку кишки личинки попадают в печень, где половозрелая самка откладывает яйца в паренхиму печени. Первым хозяином является крыса, которая инфицируется при проглатывании зрелых яиц, из которых в слепой кишке вылупляются личинки. Личинки проникают сквозь стенку кишки и через порталный кровоток попадают в печень и, как исключение, в легкие и почки. В печени паразит вырастает в

половозрелые гельминты. Половозрелая самка откладывает яйца в паренхиму печени. Вторым хозяином является тот, который поедает первого. Второй хозяин с фекалиями выделяет во внешнюю среду яйца. В почве за 4–6 недель яйца созревают. Грызуны или другие животные, а иногда и человек, инфицируются, проглатывая зрелые яйца. Половозрелые особи гельминта и яйца не покидают печень.

Клиника. Общее состояние ребенка нарушено. Наблюдаются диспепсия, иногда рвота, бледность кожных покровов, похудание, нередко лихорадка, боли в животе или в правом подреберье. Печень умеренно увеличена, плотная, слегка болезненная. Определяется спленомегалия. Редко появляются отеки на нижних конечностях и асцит. У некоторых детей обнаруживаются симптомы со стороны дыхательной системы: кашель, приступы удушья, иногда напоминающие астму, пневмония. Порой выявляются аллергические изменения со стороны кожи.

Методы исследования. Гепатиколёз необходимо исключать у детей с описанными жалобами и живущими в неудовлетворительных санитарно-бытовых условиях, в доме, где есть грызуны. В общем анализе крови отмечается эозинофилия. В сыворотке крови повышен уровень γ -глобулинов. Фекалии не содержат яиц гельминта. УЗИ выявляет неоднородную структуру печени вследствие образования в ней гранулём. Диагностическую ценность представляет прицельная биопсия печени, позволяющая выявить очаги некроза со зрелыми особями паразита и яйцами. В поздней стадии болезни при биопсии выявляются хронические гранулёмы со скоплениями лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов [75].

Прогноз. Относительно благоприятный при ранней диагностике.

3. Лямблиоз. Возбудитель – лямблия тонкокишечная.

Шифр по МКБ-10: A07.1.



Рис. 49. Лямблия [www.gorizont-m.com]

Патогенез. Выделяемые лямблиями токсические вещества вызывают поражение микроворсинок кишечника и снижение активности кишечных энзимов. При попадании в желудок жизнеспособных цист лямблий их оболочки не разрушаются желудочным соком и они проникают в двенадцатиперстную кишку, где из каждой цисты образуется две вегетативные формы. С помощью присасывательного диска (рис. 49) лямблии прикрепляются к ворсинкам эпителиальной оболочки двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки, т.е. там, где имеется щелочная среда и идет интенсивное пристеночное пищеварение. Всей своей поверхностью лямблии всасывают продукты расщепления пищевых веществ и, таким образом, вступают в конкурентные отношения с организмом человека за продукты питания. Если вопрос о паразитировании лямблий в

тонкой кишке является однозначно решенным, то пребывание и размножение их в других отделах пищеварительного тракта остается дискуссионным.

Клиника. При обследовании пациентов чаще всего выявляется стойкая обложенность языка, метеоризм и урчание в кишечнике («вздутый живот»); «шум плеска» при исследовании толстой кишки (синдром Образцова); болезненность в пилородуоденальной зоне, мезогипогастрии; увеличение печени (нередко стойкое и значительное, умеренная или выраженная плотность печени при пальпации); положительный синдром Ортнера-Грекова, Мюсси-Георгиевского (у 1/3 больных), типичны жалобы на периодические боли, преимущественно в околопупочной области, в правом подреберье, внизу живота, на отрыжку, вздутие и урчание в животе, ощущение переполнения желудка, чувство тяжести в подложечной области, снижение аппетита, иногда значительное.

У детей раннего возраста чаще отмечается многократный кашицеобразный стул в течение суток, реже запоры. У детей старшего возраста и подростков преобладают запоры с чередованием диарей. Больные жалуются на общую слабость, утомляемость, раздражительность, неглубокий сон, тревожные сновидения, головные боли, головокружения, возможно появление тиков, гиперкинезов, обморочных состояний. Типичны проявления вегето-сосудистой дистонии в виде эмоциональной лабильности, локального гипергидроза, субфебрилитета. При хроническом лямблиозе у детей возможны поражения кожи в виде дерматита. Поражение красной каймы губ – частый симптом при лямблиозе у детей и подростков. Степень выраженности бывает различной: от легкого шелушения и сухости, на которые больные не обращают внимание, до выраженного хейлита с трещинами, заедами, шелушением пероральной зоны. У больных имеются изменения волос – они истончены, замедлен их рост [75].

Прогноз. Благоприятный.

И.Капилляриаз. В клинической картине капилляриаса выделяют характерную триаду признаков: персистирующую лихорадку, гепатомегалию и эозинофилию [58]. *Capillaria hepatica* была впервые описана в 1893 году Bancroft. Следствием инфицированности *Capillaria hepatica* является развитие гепатита с формированием гранул вокруг яиц паразита и наличием некроза (рис. 50, 51).

В природе источниками инфицирования являются мыши, крысы, кролики, свиньи, кошки, собаки, мартышки. Человек относится к случайным хозяевам *Capillaria hepatica*. Эндемичной зоной считается Южная Америка (Бразилия).

Диагностика. Наличие яиц паразита в фекалиях; гистологическое исследование печени (биопсия).

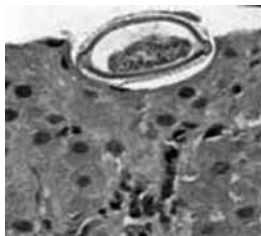


Рис. 50. Биопсия печени ребенка, инфицированного *Capillaria hepatica*. В верхней части препарата определяется яйцо паразита [55]

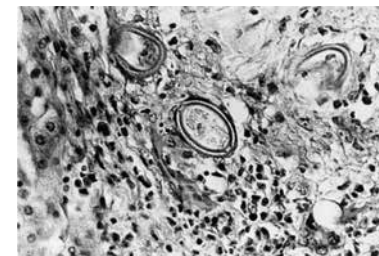


Рис. 51. Формирование воспалительной гранулемы в печени у 18-месячного ребенка с капилляриазом. В препарате определяются 3 яйца гельминта, многоядерные гигантские клетки, инфильтрация паренхимы печени мононуклеарами, некроз [58]

4.4.2.Малярия. Малярия – это трансмиссивное инфекционное заболевание, передаваемое человеку при укусах комаров рода *Anopheles*. Возбудителями малярии являются *Plasmodium vivax*, *Pl. ovale*, *Pl. malariae* и *Pl. falciparum*.

Шифр по МКБ-10: B52.9.

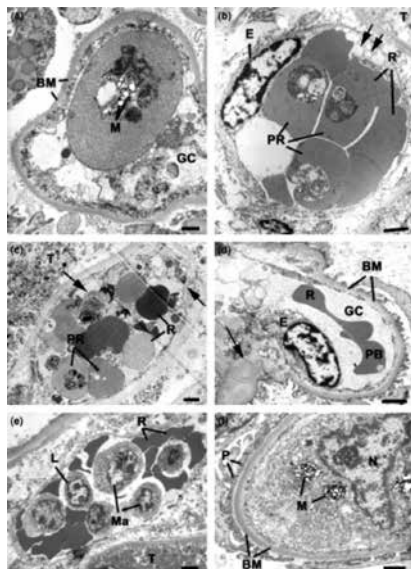
Патогенез. После кратковременного пребывания в крови спорозоиты малярийного плазмодия проникают в гепатоциты печени, провоцируя тем самым начало доклинической печеночной (экзоэритроцитарной) стадии заболевания. В процессе бесполого размножения (шизогонии) из одного спорозоита образуется от 2000 до 40 000 печеночных мерозоитов, или шизонтов. В большинстве случаев эти дочерние мерозоиты через 1–6 недель снова попадают в кровь. При инфекциях, вызываемых некоторыми североафриканскими штаммами *P.vivax*, первичный выход в кровь мерозоитов из печени происходит примерно через 10 месяцев от момента заражения, в сроки, совпадающие с кратковременным периодом массового вылета комаров в следующем году.

Клиника. Симптомы малярии (и прежде всего тропической малярии) у детей отличаются от таковых у взрослых, особенно если учесть, что фебрильная лихорадка у детей не является редкостью при самых различных заболеваниях [116]. Дебют малярии у детей, кроме лихорадки, может характеризоваться диареей, рвотой, кашлем, головной болью [116]. По данным Окафор Н.У.[114], диарея встречается у 33,5% детей, больных тропической малярией, рвота – у 23,9%, респираторный синдром – 18,1%, пневмония – 1,3%, у 2,6% больных выявляется мочевого синдром. Летальный исход, частота которого при тяжелом течении тропической малярии достигает 30% и более, связан с развитием таких осложнений, как кома, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, гипогликемия, ацидоз, шок, септицемия, ДВС-синдром и острая почечная недостаточность (рис. 52).

Частота острой почечной недостаточности (ОПН) у больных тяжелыми вариантами малярии колеблется от 1% до 30,2%. В 66,7-100% случаев причиной развития ОПН является возбудитель тропической малярии *Pl.falciparum*.

Кроме ОПН прогностически неблагоприятными признаками малярии являются:

- поздно начатое лечение,
- церебральная малярия,
- гипербилирубинемия,
- ДВС-синдром,
- респираторный дистресс-синдром,
- мультиорганная недостаточность.



- Рисунок. 52. Результаты электронной микроскопии почек при тяжелом течении тропической малярии. а) Секвестрация инфицированных эритроцитов в капиллярах клубочка (GC). Базальная мембрана (BM) нормальной толщины, отсутствуют иммунные комплексы. М-малярийный пигмент.
- б) Секвестрация инфицированных (PR) и неинфицированных (R) эритроцитов в перитубулярных капиллярах, адгезия PR-эритроцитов к эндотелию (Е) и признаки вакуолизации эндотелия капилляров (указано стрелкой).
- с) Секвестрация PR- и R-эритроцитов в перитубулярных сосудах. Имеется небольшое количество аморфного неидентифицированного материала вдоль базальной мембраны сосудов (указано стрелкой).
- д) Гипертрофия эндотелия капилляров клубочка. Ring – стадия развития *Plasmodium falciparum* в инфицированных эритроцитах (PB). Стрелкой указаны ишемические изменения базальной мембраны (BM). е) Перитубулярные микрососуды заполнены эритроцитами и мононуклеарами. Ма-макрофаги, L-лимфоциты, Т-каналец, R-неинфицированные эритроциты. ф) Моноциты с фаголизосомами, содержащими гранулы малярийного пигмента (М). Базальная мембрана имеет нормальную толщину, но при этом отмечается слияние ножек подоцитов (Р). N- ядромоноцита/макрофага [113]

Исследования Sawunmi A. [118] показывают, что после ОПН 45% детей, переболевших малярией, имеют снижение фильтрационной функции почки, 15% - выраженные тубулярные нарушения, при которых в течение длительного времени могут сохраняться повышенная экскреция натрия и снижение экскреции калия, следствием чего является развитие гиперкалиемии.

Методы исследования. Выявление паразитов в мазках крови. Традиционно используют два типа мазков – тонкий и толстый (или так называемую «толстую каплю»).

Тонкий мазок позволяет с большей надежностью определить разновидность малярийного плазмодия, поскольку внешний вид паразита (форма его клеток) при данном типе исследования лучше сохраняется (рис. 53).

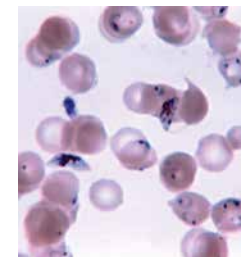


Рис. 53. *Plasmodium falciparum* (трофозоиты в эритроцитах и гаметоциты) в периферической крови

Толстый мазок позволяет просмотреть больший объем крови, поэтому этот метод чувствительнее, но внешний вид плазмодия при этом изменяется, что не позволяет легко различать разновидности плазмодия.

Поставить диагноз на основе микроскопического исследования зачастую бывает затруднительно, так как незрелые трофозоиты разных видов малярийного плазмодия плохо различимы, и обычно необходимо несколько плазмодиев, находящихся на разных стадиях созревания, для проведения надежной дифференциальной диагностики.

Прогноз. При своевременном лечении благоприятный. При осложненных формах тропической малярии и поздней диагностике наблюдаются летальные исходы. К сожалению, малярия встречается в настоящее время повсеместно, включая ведущие страны Западной Европы, США, Россию (рис. 54).

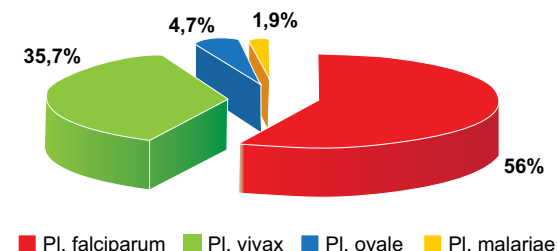


Рис. 54. Структура возбудителей малярии в странах Западной Европы

Обращаем внимание, что среди возбудителей малярии в странах Западной Европы, России и США преобладает *Pl. falciparum* (до 56% случаев). Ежегодно регистрируются летальные исходы от малярии в Германии, Италии, Франции, Англии, России, США [80,84,85,106,110].

Это связано с пренебрежением средствами защиты в зонах риска заражения, поздним обращением за медицинской помощью, ошибочной клинико-лабораторной диагно-

стикой, неправильным лечением наиболее тяжелого варианта – тропической (вызванной *Plasmodium falciparum*) малярии. Немалую роль играют недостаточные знания врачей поликлиник и стационаров основных проявлений малярии, способов ее профилактики и лечения.

В течение последних 15 лет имеются случаи малярии в неэндемичных районах, включая Российскую Федерацию, Москву и Московскую область, обусловленные развивающимся туризмом, миграцией населения [74]. Большинство случаев малярии отмечены у путешественников, посетивших неблагополучные по малярии районы и не получавших адекватной химиопрофилактики [83]. В неэндемичные страны малярия чаще ввозится из Африки, Пакистана и Индии. Риск малярии высок у тех, кто пробыл в странах Африки месяц и более [83]. Ведущее место занимают больные, инфицированные *Plasmodium falciparum* (от 56% до 81,7%), затем *Plasmodium vivax* (до 35,7%), *Plasmodium ovale* (до 4,1%), *Plasmodium malariae* (до 1,9%). Среди мигрантов из стран Африки частота малярии достигает 3,5%. При этом на долю тропической малярии приходится 91,2%.

Ареалы возбудителей малярии отличаются большой распространенностью и включают страны Азии, Ближний Восток, Центральную и Южную Америку, Африку. Высокий уровень трансмиссии *Plasmodium falciparum* отмечается в Габоне, Йемене, Мозамбике, Гвинее, Танзании, Кении, Эфиопии.

В Российской Федерации отсутствуют климатические условия для формирования эндемичных зон по малярии. Однако при оценке состояния ребенка с лихорадкой необходимо помнить о тщательном сборе анамнеза, чтобы иметь точные сведения о возможности инфицирования малярией при посещении стран Азиатского и Африканского регионов. Приводим выписку из истории болезни ребенка с тропической малярией.

Клинический пример №5. Случай тяжелого течения тропической малярии с неблагоприятным исходом в условиях города Москвы. Выписка из истории болезни ребенка Э., 8 лет (Больница им. З.А.Башляевой, Больница им. Святого князя Владимира, Центр гемодиализа, зав. Центром профессор Зверев Д.В.)

Девочка родилась от 1-й нормально протекавшей беременности, срочных родов. Раннее развитие без особенностей, вакцинация по плану. Болела редко: 2-3 раза в год ОРВИ, перенесла ветряную оспу. В течение последних 1,5 лет проживала в Центральной Африке, в Либревиле, Республика Габон (отец ребенка – журналист-международник). 6 июля 2014 года семья возвратилась в Москву.

Из анамнеза заболевания известно, что с 13 июля 2014 года отмечается подъем t° до 39° в вечерние часы, общая слабость, снижение аппетита. Родители ребенка самостоятельно давали жаропонижающие, а с 18.07.14 – антибиотик из группы макролидов (сумамед). Вечером 19.07.14 появились боли в животе, «Скорой помощью» с диагнозом «Острый аппендицит? Двусторонняя пневмония? Острый менингит?» девочка доставлена в больницу им. З.А. Башляевой и сразу же госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с выраженным токсикозом. Осмотрена хирургом, анестезиологом, педиатром, проведено УЗИ. Выявлена гепатоспленомегалия (печень +3 см, селезенка +2,5 см). Ночью 20.07.14 при просмотре тонкого мазка крови в экспресс-лаборатории ОРИТ (толстая капля крови не исследовалась) в эритроцитах обнаружены трофозоиты *Plasmodium falciparum* (возбудитель тропической малярии). Паразitemия достигала 786000/мкл. С 20.07.14 ребенок получал внутривенно хинин (210 мг/сутки), на этом фоне паразitemия уменьшилась до 1500/мкл, но нарастали признаки полиорганной недостаточности, отмечалось снижение диуреза с нарастанием мочевины и креатинина в сыворотке крови, нестабильная гемодинамика, потребовавшая назначения кардиотоников и вазопрессоров, перевода ребенка на ИВЛ.

Результаты обследования в больнице им. З.А. Башляевой:

Коагулограмма 19.07.14: протромбин по Квику 56,4% (n=70-130%), фибриноген 1,45 г/л (n=1,8-3,5 г/л), АЧТВ 53,3% (n=26-38 сек), антипротромбин III 38% (n=75-140%), Хагеман-зависимый фибринолиз >10 мин (n=4-10 мин).

Прокальцитонин 19.07.14: 11,71 нг/мл (n=0,5 нг/мл)

Биохимический анализ крови 19.07.14: общий белок 63 г/л, общий кальций 2,08 ммоль/л, АлАт 114,7 Ед/л, общий билирубин 108,9 мкмоль/л, прямой билирубин 76,7 мкмоль/л, мочевины 30,7 ммоль/л, креатинин 218 мкмоль/л, холестерин 2,65 ммоль/л, триглицериды 4,4 ммоль/л, глюкоза 2 ммоль/л.

УЗИ: имеется выраженная гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы почек, выраженное повышение периферического сопротивления ренальных сосудов (что характерно для ОПН). Асцит. Жидкость в плевральных полостях.

Таким образом, у ребенка имело место развитие системной воспалительной реакции, синдрома гипоккоагуляции, острой почечной недостаточности, острой печеночной недостаточности, что характерно для тяжелого течения тропической малярии при позднем назначении терапии антималярийными препаратами.

23 июля 2014 года на фоне нарастания гипергидратации и гиперазотемии ребенок переведен в отделение гемодиализа ДКГБ Святого князя Владимира.

При поступлении в отделение гемодиализа состояние очень тяжелое. Лихорадка отсутствует, кожная t° $36,7^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы смуглые, чистые. Видимые слизистые бледные, влажные. Отеки век, конечностей. Дыхание проводится во все отделы, выслушиваются сухие и влажные разнокалиберные хрипы по всем полям. Проводится ИВЛ с частотой дыхания 18-22/мин, 40% кислородом. Гемодинамика нестабильная, постоянная кардиотоническая поддержка допамином и норадреналином. Тоны сердца ритмичные, тахикардия до 135 в мин., АД от 70/30 до 120/67 мм рт. ст. Живот вздут, трудно доступен пальпации. Печень +3 см. Стула при осмотре не было. Проведена катетеризация левой бедренной вены диализным катетером №11,5, ток крови хороший. На рентгенограмме органов грудной и брюшной полостей имеются признаки интерстициального отека легких, раздутые петли кишечника, свободного газа в полостях не выявлено. По уретральному катетеру отходит моча бурого цвета.

В биохимическом и общем анализе крови креатинин 357 мкмоль/л, мочевины 44 ммоль/л, тромбоцитопения (104 тыс/мм³), анемия (78 г/л), гипопропротеинемия, метаболический ацидоз. На фоне проводимого лечения удалось увеличить диурез до 1400 мл/сутки, пациентка была экстубирована. Однако, 29 июля 2014 года в 10.00 утра состояние ребенка ухудшилось, появились тахипноэ и тахикардия, сменившаяся брадикардией. Несмотря на проводимые мероприятия, в 10.30 наступила остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия оказались безуспешными.

На данном клиническом примере мы демонстрируем необходимость соблюдения правил обследования ребенка с лихорадкой, прибывшего из Республики Габон. Известно, что Габон относится к странам, эндемичным по тропической малярии, где вероятность инфицирования сохраняется круглый год. Постоянное появление лихорадки в вечерние часы с резким ухудшением самочувствия ребенка требовало от врача-педиатра назначения исследования толстой капли крови для исключения малярии. Тропическая малярия была диагностирована только при поступлении в ТДГБ, на 6 день манифестации болезни, что явилось причиной неэффективности проводимой терапии.

4.4.3. Лейшманиоз.

Причиной гепатомегалии может быть висцеральный лейшманиоз (известный также под названием «болезнь Кала-азар») – хроническое инфекционное паразитарное заболевание, клиническими признаками которого являются непостоянная лихорадка (иногда достигающая 41°), гепатоспленомегалия, анемия и лейкопения, бледность кожного покрова, респираторные нарушения, поверхностные гематомы в виде «синяков», прогрессирующие слабость и истощение, лимфаденопатия. При отсутствии лечения может наступить летальный исход [28]. Впервые возбудитель лейшманиоза был выделен в 1903 году Уильямом Лейшманом в Индии. *Leishmania* локализуется в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Источником инфицирования являются бродячие собаки. Чаше встречается в Средиземноморье (остров Мальта), в тропических и субтропических регионах.

Диагностика. Проведение пункции костного мозга, позволяющей выявить внутриклеточно расположенных возбудителей лейшманиоза. Определение титров антител к лейшманиозному антигену.

4.4.4. Шистосомоз (шистосомиаз, шистосоматоз, бильгарциоз).

Шифр по МКБ-10: B65.

Основным возбудителем шистосомоза является *Schistosoma haematobium*, которая впервые была описана Theodor Bilharz в Каире в 1851 году. В клинической картине болезни доминируют гематурия и нарастающие повреждения мочевого тракта, способные привести к летальному исходу. Кроме *Schistosoma haematobium*, возбудителем шистосомоза может быть *Schistosoma mansoni*, вызывающая гастроинтестинальные нарушения и поражение печени. Эндемичными по шистосомозу являются районы Верхнего и Нижнего Нила в Египте [89].

Диагностика. В районах, эндемичных по шистосомозу, показано исследование мочи, позволяющее обнаружить гематурию. Необходим тщательный сбор анамнеза с целью уточнения макрогематурии. Яйца гельминтов можно обнаружить при микроскопии фекалий и мочи.

4.5. Болезни крови и гепатомегалия.

Для большинства болезней крови и кроветворных органов, включая железодefицитную анемию, характерно увеличение печени и селезенки, однако дифференцировать их можно только при изучении мазков крови и костного мозга, определении уровня гемоглобина, проведении сложных биохимических и инструментальных исследований [14, 18, 73, 76, 77, 81]. В нашем пособии рассматриваются варианты врожденных гемолитических анемий и гемофагоцитарный синдром.

4.5.1. Наследственный сфероцитоз.

Наследственный сфероцитоз (или наследственная гемолитическая сфероцитарная анемия) был впервые описан в 1871 году. В странах Северной Европы и Северной Америки встречается с частотой 1/5000 живорожденных. Клинические признаки варьируют от асимптоматических форм до фульминантной гемолитической анемии [30]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования.

Шифр по МКБ-10: D58.0.

Патогенез. В основе дефекта эритроцитов лежит качественный и количественный дефицит структурных протеинов поверхностной мембраны — спектрина и анкирина. Дефект структуры мембран эритроцитов приводит к потере ими нормальной формы двояковогнутого диска (рис. 55) и приобретению формы шара (сферуляция). Подобные эритроциты быстро разрушаются в селезенке. Вследствие ранней гибели эритроцитов уменьшается их количество. Сферуляция эритроцитов происходит только в периферической крови, но не в костном мозге.

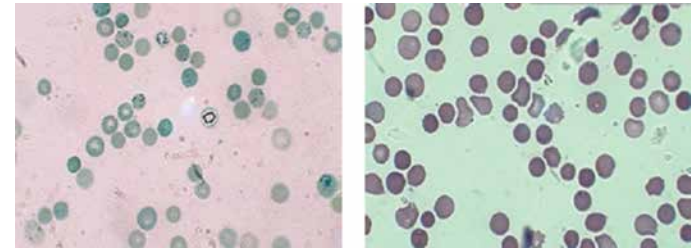


Рис. 55. Ретикулоцитоз и сфероцитоз у 12-летней девочки с гемолитической сфероцитарной анемией [30]

Клиника. У больных выявляются общие симптомы анемии (слабость, головокружение, одышка, тахикардия) в сочетании с желтухой, болями в левом подреберье (спленомегалия) и периодическим потемнением мочи. Характерна болезненность в правом подреберье (гепатомегалия). Типично наличие различных пороков развития (готическое небо, микрофтальм, синдактилия, полидактилия). При частых гемолитических кризах появляются костные деструктивные изменения (результат патологического эритропоэза), отставание в психомоторном развитии, развитие желчнокаменной болезни. Гемолитический криз проявляется интенсивными болями в области печени, селезенки, ознобом, повышением температуры тела до 39–40°C, рвотой, усилением желтухи и анемии.

Методы исследования.

- Общий анализ крови (выявляются измененные эритроциты).
- Определение осмотической стойкости эритроцитов (снижена).
- Биохимический анализ крови (повышен непрямо́й билирубин).
- Клиническая картина болезни.

Прогноз. Благоприятный.

4.5.2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Шифр по МКБ-10: D59.5.

Патогенез. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия является результатом появления клона стволовых клеток с приобретенной мутацией гена *PIG-A*. Это приводит к нарушению синтеза гликозилфосфатидилинозитола (GPI) и дефициту всех GPI-связывающих протеинов на поверхности циркулирующих клеток крови. Итогом является внутрисосудистый комплемент-опосредованный лизис эритроцитов [15] и развитие тромбоза воротной вены, других вен печени и селезенки.

Наряду с патологической популяцией эритроцитов сохраняется и часть нормальных клеток, имеющих нормальный срок жизни. Обнаружены нарушения в структуре гранулоцитов и тромбоцитов. Болезнь не является наследственной, но какие-либо внешние факторы, провоцирующие образование дефектной популяции клеток, являющейся клоном, т. е. потомством одной первоначально измененной клетки, неизвестны. Происхождение пароксизмов гемоглинурии остается неясным. Пароксизм связан не со временем суток, а со сном, который днем также может вызвать криз.

Клиника. Для пароксизмальной ночной гемоглинурии характерна триада признаков: гемолитическая анемия, цитопения и высокий риск венозного тромбоза [15]. Заболевание чаще развивается постепенно, иногда остро, с возникновением гемолитического криза. Этому могут предшествовать инфекции, интоксикации, контакт с токсическими веществами. У больных отмечаются слабость, одышка, сердцебиение, головокружение, желтушность склер и кожных покровов, моча темного цвета (гемоглинурия), головные боли, боли в животе, спленомегалия, тромбозы различной локализации.

Методы исследования:

- Повышен неконъюгированный билирубин.
- Характерны ретикулоцитоз, гемоглинурия.
- Определение % содержания GPI-негативных клеток (у некоторых больных их уровень повышается до 97%).

Прогноз. Относительно благоприятный.

4.5.3. Талассемия.

Талассемия – врожденное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе развития которого лежит дисбаланс между синтезом α и β – цепей глобина [14]. Тип α -талассемии диагностируется с рождения при проведении скрининг-тестов в зонах распространения данного типа анемии, β -талассемии – у детей старше 4-6 месяцев жизни [14]. Носителями генов талассемии являются около 150 млн населения Земли (3% от общего числа жителей), клинические проявления талассемии отмечаются у 15 млн. Основными регионами распространения талассемии являются Средиземноморье, арабские и азиатские страны. Следует отметить, что α -талассемия в большей степени характерна для стран, эндемичных по малярии (Южная Азия, Африка, Средний Восток, Индия), β – талассемия чаще встречается в странах Средиземноморья (Греция, Италия, Испания), очень высокий уровень распространенности β – талассемии на островах Кипр, Сардиния, Мальта [14].

Шифр по МКБ-10: D56.

Патогенез и клиника болезни. Синтез α -цепей глобина кодируется 4 генами, степень выраженности мутаций которых определяет клиническую картину и гематологическую картину (рис. 56).

Так, если изменен только один ген, ребенок является носителем и не имеет клиники болезни. Мутации в двух генах проявляются малой α -талассемией, в трёх – гемоглобинопатией H, четырех – большой α -талассемией, или «фетальной водянке» (летальный исход наступает внутриутробно или сразу после рождения). β -талассемия вызывается мутацией генов, кодирующих синтез β -цепей глобина. Известны три формы β -талассемии: малая, средняя (или промежуточная) и большая [14].

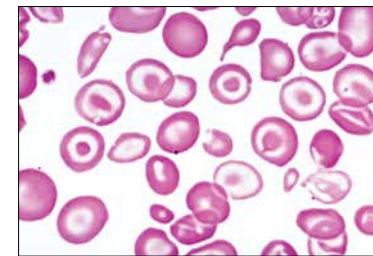


Рис. 56. Мазок крови при талассемии (Wikipedia, 2015)

Малая талассемия не имеет внешних признаков заболевания, анализы крови нормальные. Малая талассемия, как правило, выявляется случайно, обнаруживается при углубленном обследовании родственников больных талассемией.

Первые признаки большой β -талассемии появляются уже в первые два года жизни и характеризуются тяжелой анемией, нередко требующей гемотрансфузий, задержкой физического развития, скелетными аномалиями, тахипноэ.

Методы исследования. Основным в диагностике талассемии является определение фенотипа гемоглобина с помощью электрофореза, хроматографии, спектрального анализа. Нередко используются ПЦР и иммуноферментная диагностика.

Прогноз. Относительно благоприятный.

4.5.4. Серповидноклеточная анемия (Hemoglobin S disease).

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу с неполным доминированием. Распространена в регионах, эндемичных по малярии.

Шифр по МКБ-10: D57.

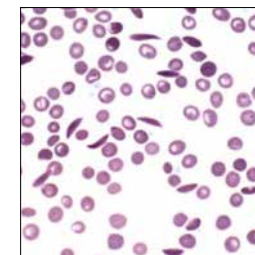


Рис. 57. Мазок крови при серповидноклеточной анемии (Wikipedia, 2015)

Патогенез. Серповидноклеточная анемия – это наследственная гемоглобинопатия, связанная с нарушением строения гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение – гемоглобин S (HbS). Под влиянием гипоксии, ацидоза и клеточной дегидратации происходит внутриклеточная полимеризация HbS, ведущая к изменению формы эритроцита (форма серпа, рис. 57), что и дало название этому заболеванию [18].

В результате динамического взаимодействия HbS-эритроцитов с эндотелием капилляров отмечаются микроваскулярные окклюзии, ишемия и реперфузия, сосудистый и воспалительный стресс, нарастание уровня оксидаз, воспалительных цитокинов и молекул адгезии. Перечисленные патогенетические особенности являются основой для хронического гемолиза эритроцитов и развития анемии, гипоксии, холелитиаза, гиперкоагуляции и васкулопатий.

Клиника. В 1974 и 1978 гг было введено понятие «серповидноклеточная болезнь» [81], которое чётко отражает те проблемы, которые имеет ребенок с HbS-анемией. Серповидноклеточная анемия клинически характеризуется симптомами, вызванными тромбозом сосудов различных органов, и гемолитической анемией. Манифестация болезни может отмечаться с 5-месячного возраста. Степень тяжести анемии зависит от концентрации HbS в эритроците: чем она больше, тем ярче симптоматика. Уровень гемоглобина может колебаться от 59 до 125 г/л [81]. Клиническая картина HbS-анемии имеет несколько синдромов: болевой криз, острый торакальный синдром, бактериальный сепсис, североатлантический криз, апластический криз, острый ишемический инсульт, синдром Girdle, приапизм.

Наиболее неприятен для детей болевой синдром, который чаще протекает в виде оссалгий и артралгий. Причиной этого является депонирование HbS-эритроцитов в капиллярах костной ткани, что приводит к тромбозам, инфарктам и некрозам кости (рис. 58).

Следующим этапом является бактериальная колонизация некротизированных участков и развитие остеомиелита. В 71% случаев в некротизированных участках выявляется сальмонелла, чаще *Salmonella species* [81]. Частота остеомиелита у детей с HbS-анемией достигает 61,4%. Однако лихорадка встречается редко, подавляющее большинство детей (82,5%) имеют температуру ниже 37° [81], что затрудняет постановку диагноза. Оссалгии и артлагии отмечаются у 80,7% пациентов.

Большую опасность представляют секвестрационные кризы, развитие которых возможно с 3-месячного возраста. Очень редко секвестрационные кризы отмечаются у детей старше 6 лет. Секвестрация крови в селезенке приводит к её острому увеличению и падению гемоглобина в периферической крови до 20 г/л [18] при нормальном или повышенном уровне ретикулоцитов. В тяжелых случаях может развиваться гиповолемический шок и летальный исход в течение нескольких часов.

Печеночная секвестрация относится к редким, но очень тяжелым осложнениям HbS-анемии, связанным с обструкцией печеночного синусоидального кровотока. В этом случае выявляются выраженная гепатомегалия, анемия и ретикулоцитоз.



Рис. 58. Утолщение надкостницы, сужение и склероз костно-мозгового канала у 9-летнего мальчика с HbS-анемией (а). Двусторонний акапиллярный некроз (б) эпифиза головки бедренной кости у 12-летней девочки с HbS-анемией [81]

Большинство больных с тяжелой формой серповидно-клеточной анемии погибает в течение 5 лет, а пережившие этот срок вступают в третий период, который характеризуется признаками нерезко выраженной гемолитической анемии. Селезенка у них обычно не пальпируется, так как повторные инфаркты приводят к ее сморщиванию. Печень остается увеличенной, неравномерно уплотненной, а частые инфекции принимают нередко септическое течение.

Методы исследования:

1. Электрофорез гемоглобина: выявляется гемоглобин S или его сочетание с гемоглобином F.
2. Высокочувствительная жидкостная хроматография
3. Характерная клиническая и гематологическая картина.

Прогноз. Неблагоприятный. Продолжительность жизни колеблется от 14 до 60 лет в зависимости от качества оказания медицинской помощи.

4.5.5. Гемофагоцитарный синдром (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз).

Заболевание может быть врожденным и приобретенным. Генетически детерминированный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH) является врожденным заболеванием, имеющим аутосомно-рецессивный тип наследования. Может быть разделен на 2 подгруппы: семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (FHLH) и иммунодефицитные состояния с альбинизмом (синдром Чедиака-Хигаши, синдром Гризелли 2 типа, синдром Германского-Пудлака 2 типа); различные первичные иммунодефицитные синдромы (лимфопролиферативная болезнь, сцепленная с X-хромосомой, X-сцепленная гипогаммаглобулинемия и X-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность). Встречается с частотой 1 на 50000 родившихся.

Приобретенный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз изучен мало [31, 94], но его ведущими причинами считаются аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, болезнь Стилла, дерматомиозит, системный ювенильный идиопатический артрит [31, 94], а также опухоли (злокачественная лимфома, большеклеточная апластическая лимфома). Согласно современным данным, триггерным фактором для развития гемофагоцитарного синдрома являются инфекционные агенты [31].

Шифр по МКБ-10: D76.1 – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; D76.2 – гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекцией

Патогенез. Гемофагоцитарный синдром (ГФС) относится к тяжелым жизнеугрожающим заболеваниям и характеризуется активацией гистиоцитов с преобладанием гемофагоцитоза (рис. 59), который осуществляется всеми отделами ретикулоэндотелиальной системы (вследствие особенностей патогенеза в литературе может встречаться название гемофагоцитарного синдрома как синдрома активации макрофагов). В основе клинической картины лежит развитие выраженной воспалительной реакции, обусловленной гиперсекрецией провоспалительных цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6, 10 и колониестимулирующего фактора макрофагов). Развивается цитопения, коагулопатия. У всех больных отмечается нарушение функции естественных киллеров, цитотоксических Т-клеток.

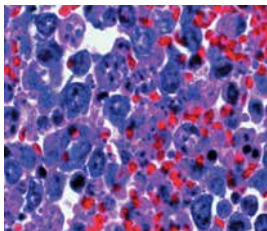


Рис. 59. Гемофагоцитоз эритроцитов [52]

Клиника. Врожденный генетически детерминированный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз у 70% детей отмечается на первом году жизни после светлого промежутка с момента рождения. Главными симптомами гемофагоцитарного синдрома являются пролонгированная лихорадка, гепатомегалия и цитопения. Нередко у больных отмечается увеличение лимфоузлов, неврологические симптомы (паралич, судороги), желтуха, обусловленная прямой гипербилирубинемией, сыпь. У большинства детей выявляется спленомегалия, асцит. Возможен выпот в плевральную полость (рис. 60).

Клиническая картина приобретенного гемофагоцитарного синдрома включает 4 главных признака: лихорадку, лимфаденопатию, гепатомегалию и спленомегалию. Доминирующим симптомом является лихорадка.

Более чем в 50% случаев отмечаются цитопения, нарушение функций печени, выраженное повышение уровня ферритина и коагулопатия.



Рис. 60. Утолщение стенок желчного пузыря и перипортальная гиперэхогенность у больного с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [117].

Методы исследования (диагностические критерии ГФС):

- семейный анамнез и генетическое подтверждение при врожденном ГФС;
- клинические и лабораторные критерии (должны присутствовать 5 из 8 признаков):
 - лихорадка,
 - спленомегалия, $tr. < 1 \times 10^9/l$,
 - гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия,
 - ферритин ≥ 500 мкг/л,
 - $sCD \geq 2500$ /мл,
- снижение активности или отсутствие натуральных киллеров,
- гемофагоцитоз.

Прогноз. Неблагоприятный. Гемофагоцитарный синдром является одной из причин острой печеночной недостаточности у детей раннего возраста.

4.6. Опухоли печени как причина гепатомегалии.

Опухолевые поражения печени могут быть доброкачественными и злокачественными [6]. Первые развиваются редко и диагностируются случайно, вторые встречаются чаще (рис. 61).



Рис. 61. Компьютерная томография: гепатобластома (Пыков М.И., 2014)

Вторичное поражение печени может вызвать прорастание в нее злокачественных опухолей из соседних органов – желчного пузыря, желудка, ободочной кишки. Печень – излюбленное место для обширного метастазирования опухолей, снабжающихся кровью за счет портальной вены (рис. 62).

Основным методом диагностики опухоли печени являются ультразвуковое исследование, компьютерная томография [2, 8, 12, 26, 52].

Опухоли у детей могут протекать под маской инфекционного заболевания, лихорадки неясного генеза и сепсиса, например при анапластической крупноклеточной лимфоме, относящейся к группе Т-клеточных лимфом.



Рис. 62. Компьютерная томография: метастазы в печени у больного раком толстого кишечника

4.6.1. Анапластическая, крупноклеточная лимфома (ALCL).

Шифр по МКБ-10: C83.2; C83.3.

Анапластическая крупноклеточная лимфома составляет до 30% не-Ходжкинских лимфом у детей. По данным Mosunjac M. et al. [52], в детском возрасте нередко встречается атипичное течение ALCL, для которого характерно наличие лихорадки, гепатомегалии (или гепатоспленомегалии), ДВС-синдрома, лактат-ацидоза, нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, тромбоцитопении, что соответствует клинике сепсиса. В биохимическом анализе крови выявляется повышение АлАт и АсАт, щелочной фосфатазы.

При исследовании системы гемостаза обращает внимание удлинение протромбинового и частичного тромбопластинового времени, появление Д-димеров, снижение уровня фибриногена.

Кроме этого, у детей могут отмечаться почечная и печеночная недостаточность, олигурия, шок, надпочечниковая недостаточность, инсульты. К ранним признакам относится появление более неопределенной локализации, кашля, симптомов бронхиальной обструкции (напоминающих астматический статус), сыпи, утомляемости, ночной потливости. Отсутствует значимое увеличение периферических лимфатических узлов.

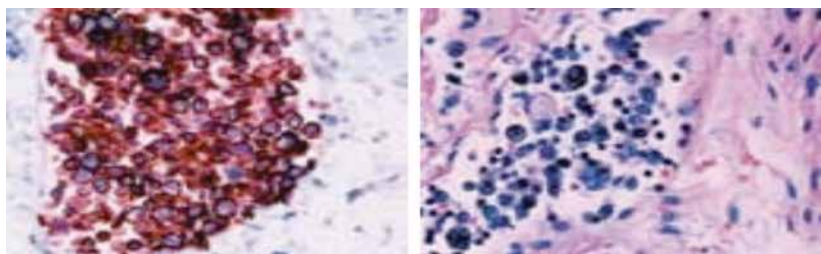


Рис. 63. Скопление клеток большеклеточной лимфомы (ALCL) в просвете капилляров и сосудистой стенке [52]



Рис. 64. Компьютерная томография. Гепатомегалия и неспецифический отек желчного пузыря у больного с лимфомой [52]

Компьютерная томография и УЗИ выявляют увеличение печени, размеров желчного пузыря, его отечность (рис. 64). Медиастинальные и ретроперитонеальные лимфоузлы увеличиваются незначительно. Постановка диагноза возможна после морфологического исследования (рис. 63).

При микроскопическом исследовании выявляется диффузная инфильтрация малигнизированными клетками подслизистого слоя пищевода, кишечника, желчного и мочевого пузыря. Определяются инфильтраты в паренхиме почек, легких, поджелудочной и щитовидной железе, костном мозге и лимфоузлах. Отмечается дилатация капилляров в результате скопления клеток лимфомы, инфильтрация сосудистой стенки.

Большинству детей с атипичным течением ALCL поначалу ставится ошибочный диагноз (чаще сепсис).

Прогноз. Неблагоприятный.

4.6.2. Гепатобластома.

Злокачественная опухоль печени (рис. 65), которая развивается из эмбриональной плюрипотентной закладки.

Шифр по МКБ-10: C22.2.

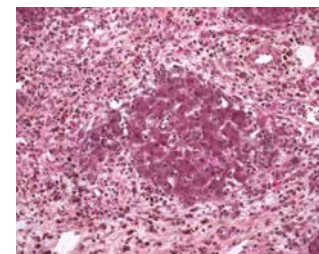


Рис. 65. Гепатобластома печени. Эпителиальный тип. Период клинической манифестации (Wikipedia, 2015)

Клиника. Опухоль чаще встречается у детей раннего возраста, после 5 лет жизни встречается крайне редко. Основными клиническими симптомами являются быстрое увеличение живота, снижение аппетита и анорексия, лихорадка, желтуха. Как правило, при осмотре ребенка обращают внимание на увеличение размеров живота или выявляют при пальпации опухолевую массу в правом подреберье. У мальчиков опухоли встречаются в 2 раза чаще, чем у девочек.

Прогноз. Неблагоприятный.

4.6.3. Гемангиоэндотелиома.

Опухоль (рис. 66) характеризуется медленным ростом и низкой степенью злокачественности.

Шифр по МКБ-10: C22.3.

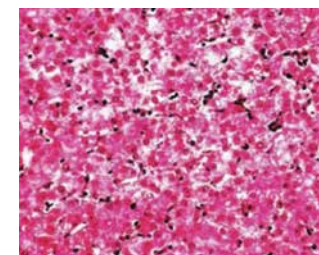


Рис. 66. Морфология гемангиоэндотелиомы (www. medicalplanet.su)

Клиника. Гемангиоэндотелиома (существуют доброкачественный и злокачественный варианты болезни) печени может манифестировать у детей первых 6 месяцев жизни.

Клиническими признаками являются гепатомегалия, рвота, диарея, желтуха, анемия. Нередко выявляется случайно при пальпации живота. При злокачественном варианте болезни характерно быстрое ухудшение состояния, развитие кахексии, геморрагического асцита.

Летальный исход наступает в течение 2 лет с момента появления первых симптомов.

Методы исследования. Ультразвуковое исследование, КТ, МРТ.

Прогноз. Неблагоприятный при злокачественном варианте болезни.

4.6.4. Гемангиома.

Относится к самым частым доброкачественным опухолям печени.



Рис. 67. Гемангиома печени (Wikipedia, 2015)

Шифр по МКБ-10: D18.0.

Клиника. Протекает бессимптомно и диагностируется случайно. Возможны симптомы сдавления опухолью прилежащих к ней органов.

Методы исследования. Ультразвуковое исследование, КТ, МРТ (рис. 67).

Прогноз. Относительно благоприятный.

4.7. Семейные гемолитические гипербилирубинемии.

Семейные гемолитические гипербилирубинемии – это группа заболеваний с наследственно обусловленным нарушением обмена билирубина.

4.7.1. Синдром Жильбера.

Наследуется по аутосомно-доминантному типу [2, 7]. Имеет также названия: простая семейная холемия, конституциональная гипербилирубинемия, идиопатическая неконъюгированная гипербилирубинемия, негемолитическая семейная желтуха. Впервые заболевание было диагностировано в 1901 году французским гастроэнтерологом Огюстеном Николя Жильбером.

Шифр по МКБ-10: E80.4.

Патогенез. В основе заболевания лежит врожденный дефицит фермента уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы, синтез которого кодируется группой генов (UGTgenefamily), обеспечивающих детоксикацию биоматериалов и медикаментов в печени. Но только один ген из группы (UGT1A1) отвечает за конъюгацию билирубина. В результате снижения активности UGT1A1 развивается желтуха. Одним из заболеваний, в основе которого лежит снижение активности UGT1A1, является синдром Жильбера [33].

Клиника. Синдром Жильбера – самая частая форма наследственного пигментного гепатоза, которая выявляется у 1-5% населения. Синдром распространен среди европейцев (2-5%), азиатов (3%) и африканцев (36%). Заболевание впервые проявляется в юношеском и молодом возрасте, в 8-10 раз чаще у мужчин. В большинстве случаев симптомы болезни проявляются в 12-30 лет, но возможна манифестация после 3-летнего возраста. Основным клиническим проявлением болезни являются иктеричность склер и желтушное окрашивание кожного покрова. Нарастание желтухи возможно при стрессовых ситуациях, ОРВИ, неправильном питании (приеме острой, жирной и жареной пищи, алкогольных напитков). Типично усиление желтухи после приема анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левомицетина, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинил-эстрадиола, парацетамола, т.е. тех препаратов, в метаболизме которых участвует уридиндифосфатглюкуронил-трансфераза. Желтуха может усиливаться после голодания, рвоты.

Методы исследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- уровень билирубина в крови – повышение уровня общего билирубина за счет непрямой фракции;
- проба с голоданием – повышение уровня билирубина на фоне голодания – В течение 48 часов больной получает питание энергетической ценностью 400 ккал/сутки. В первый день пробы натошак и спустя двое суток определяют билирубин сыворотки крови. При подъеме его на 50–100% проба считается положительной;
- проба с фенобарбиталом – снижение уровня билирубина на фоне приема фенобарбитала за счет индуцирования конъюгирующих ферментов печени;
- проба с никотиновой кислотой – в/в введение вызывает повышение уровня билирубина за счет уменьшения осмотической резистентности эритроцитов;
- анализ кала на стеркобилин – отрицательный;
- молекулярная диагностика: анализ ДНК гена UGT1A1;
- ферменты крови: АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ – как правило, в пределах нормальных значений или незначительно повышены.

Прогноз. Благоприятный. Возможно развитие желчнокаменной болезни.

4.7.2. Синдром Криглера–Найяра.

Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Шифр по МКБ-10: E80.5.

Патогенез. В основе заболевания лежит отсутствие или выраженный дефицит фермента глюкуронозилтрансферазы [12]. Дефицит глюкуронилтрансферазы (более раннее название фермента) в гепатоцитах приводит к нарушению конъюгации непрямого билирубина (связыванию его с глюкуроновой кислотой). В крови нарастает уровень непрямого билирубина (иногда до 800 мкмоль/л и более), который вызывает развитие билирубиновой энцефалопатии. Летальный исход может наступить в течение первого года жизни ребенка. Имеет два варианта течения: тип 1 и 2.

Клиника. Синдром Криглера-Найяра 1 типа относится к самым тяжелым вариантам врожденных неконъюгированных гипербилирубинемий. Его развитие связано с гомозиготной или сочетанием с гетерозиготной мутацией гена UGT1A1 на хромосоме 2q37. Впервые описан в 1952 году. Частота синдрома – менее чем 1/1000000 живорожденных. При синдроме Криглера-Найяра I типа концентрация сывороточного билирубина достигает 855 ммоль/л [44]. Начиная с первых часов жизни возникает угроза развития ядерной желтухи. Новорожденные должны получать ежедневно сеансы фототерапии, терапия фенобарбиталом неэффективна. При синдроме Криглера-Найяра 2 типа (синдром Ариаса) манифестация наступает позже – в первые месяцы жизни. Проявления сходны с синдромом I типа, но менее тяжелые, т.к. глюкуронилтрансфераза в небольшом количестве присутствует в гепатоцитах, хотя активность ее значительно снижена (менее 20%). Уровень неконъюгированного билирубина в крови не достигает 200 мкмоль/л. При этом варианте могут быть достаточно эффективны фенобарбитал и фототерапия.

Методы исследования:

1. В крови нарастает непрямая гипербилирубинемия, уровень которой не корректируется фототерапией, назначением фенобарбитала.
2. Медико-генетическое обследование.

Прогноз. Неблагоприятный при 1 типе. Принципиально улучшает прогноз заболевания трансплантация печени, т.к. нормализуется билирубиновый обмен.

4.7.3. Синдром Дабина-Джонсона.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клиника болезни проявляется в юношеском возрасте [2,3, 12].

Шифр по МКБ-10: K76.8.

Патогенез. В основе болезни лежит нарушение экскреции билирубина через мембрану гепатоцита и желчные капилляры. Возникает феномен регургитации конъюгированного билирубина, повышение его уровня в сыворотке крови и накопление грубозернистого пигмента в центре печеночных долек (рис. 68).

Причина заболевания обусловлена наследственным дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев гепатоцитов. Задержка билирубина в гепатоцитах связана с извращением в них метаболизма адреналина, в результате чего происходит накопление не только билирубина, но и меланина, с дальнейшим развитием меланоза печени.

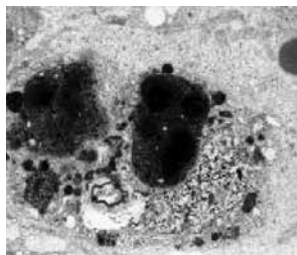


Рис. 68. Накопление пигмента (билирубина) в Купферовских клетках печени у больного с синдромом Дабина-Джонсона [63]

Клиника. В клинической картине доминируют желтуха, гепатомегалия, боли и чувство тяжести в правом подреберье и эпигастрии, тошнота, рвота и диарея. Может быть кожный зуд. У некоторых пациентов могут выявляться камни в желчевыводящих путях, в частности, в желчном пузыре [109].

Методы исследования:

1. Определение билирубина и его фракций. В крови повышен уровень билирубина за счет прямой фракции.
2. Медико-генетическое консультирование.

Прогноз. Благоприятный.

4.7.4. Синдром Ротора.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Встречается у взрослых и детей, в том числе у новорожденных и детей раннего возраста. Получил название в честь филиппинского врача Артуро Беллеза Ротора, открывшего этот синдром.

Шифр по МКБ-10: E80.6.

Патогенез. Нарушена экскреторная функция печени, но в меньшей степени, чем при синдроме Дабина-Джонсона [92]. Гистологически структура печени не изменяется, пигментные включения в гепатоцитах не обнаруживают, в отличие от синдрома Дабина-Джонсона.

Клиника. Общее состояние страдает мало. У большинства пациентов болезнь протекает бессимптомно. Отмечается легкая желтушность кожного покрова и слизистых, нерезкий кожный зуд. Возможны диспептические нарушения.

Методы исследования. В биохимическом анализе крови выявляется повышение уровня прямого билирубина в крови.

Прогноз. Благоприятный.

4.8. Заболевание сосудов печени.

Болезнь и синдром Бадда-Киари. Болезнь Бадда-Киари – первичный облитерирующий эндофлебит печеночных вен с тромбозом и последующей их окклюзией, а также аномалии развития печеночных вен, ведущие к нарушениям оттока крови из печени.

Синдром Бадда-Киари – вторичное нарушение оттока крови из печени при ряде патологических состояний, не связанных с изменениями сосудов печени [2, 12]. Синдром Бадда-Киари наблюдается при перитоните, опухолях брюшной полости, перикардите, тромбозах и пороках развития нижней полой вены, циррозе и очаговых поражениях печени, мигрирующем висцеральном тромбофлебите, полицитемии, лейкозе (рис. 69).

Шифр по МКБ-10: I82.0.

Патогенез. Развивается частичный или полный блок печеночных вен, портальная гипертензия. В ветвях воротной вены выявляются тромбы. Наблюдаются реактивные изменения в артериях.

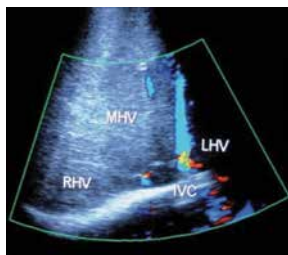


Рис. 69. Синдром Бадда-Киари. Тромбоз правой (RHV) и средней (MHV) печеночных вен и дилатация левой печеночной вены (LHV) у больного с острым промиелоцитарным лейкозом [16]

Клиника. При острой форме заболевание начинается внезапно с интенсивных болей в эпигастральной области и правом подреберье, рвоты, увеличения печени. Если причиной является патология нижней полой вены, у больных наблюдаются отеки нижних конечностей, расширение подкожных вен в области живота и грудной клетки. Болезнь быстро прогрессирует, в течение нескольких дней развивается асцит, часто имеющий геморрагический характер. Асцит может сочетаться с гидротораксом, не поддается лечению диуретическими средствами. В терминальной стадии присоединяется кровавая рвота.

При хронической форме заболевание длительное время протекает бессимптомно или проявляется только увеличением печени. В дальнейшем появляются боли в правом подреберье, рвота. В разгаре заболевания печень резко увеличивается, становится плотной, возможно формирование цирроза печени, в ряде случаев отмечается спленомегалия. В терминальной стадии наиболее резко выражены симптомы портальной гипертензии – нарастающий асцит, кровотечения из расширенных вен пищевода, геморроидальных вен. Исходом может стать тяжелая печеночная недостаточность. Заболевание может осложниться тромбозом мезентериальных сосудов с последующим развитием перитонита.

Методы исследования. Предположение о болезни Бадда-Киари может возникнуть при выявлении абдоминальных болей у больного с асцитом и гепатомегалией, особенно при наличии нарушений в системе свертывания крови. В основе диагностики лежат клинические проявления заболевания. Изменения лабораторных показателей нехарактерны. Повышены щелочная фосфатаза, уровень аминотрансминаз, протромбиновое время. Снижен альбумин в сыворотке крови. Диагностика проводится на основании данных ультразвуковой доплерографии с оценкой кровотока по портальной, печеночной венам и/или нижней каваграфии и веногепатографии [16].

Прогноз. Неблагоприятный при остром течении болезни и развитии печеночной комы.

4.9. Аномалии развития желчевыводящих путей.

4.9.1. Синдром Алажиля. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с частотой 1/100000 живорожденных, характеризуется врожденной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Размеры воротной вены и печеночных артерий остаются нормальных размеров [12].

Шифр по МКБ-10: Q44.7.

Патогенез. Синдром Алажиля относится к мультисистемным нарушениям, затрагивающим печень (имеет место гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков или внутрипеченочная дуктопения), сердце, органы зрения, скелет, почки, сосудистую систему. Встречается с частотой 1/30000. Вовлечение печени может быть от минимальных клинических проявлений до персистирующего холестаза и развития цирроза. В трансплантации печени нуждаются от 20 до 50% больных [34] при условии прогрессирующего цирроза [90]. Причиной развития синдрома Алажиля являются мутации генов, кодирующих Jagged1 (лиганды рецепторов трансмембранных белков группы Notch).

Клиника. У больных отмечается персистирующий холестаз, зуд, гепатомегалия. Зуд может быть очень выраженным, нередко ксантомы. Прогноз болезни зависит от тяжести поражения печени и сердца. При синдроме Алажиля выявляются аномалии развития лицевого черепа (лицо «треугольной» формы за счет большого выступающего лба, маленького скошенного подбородка), скелета, сердечно-сосудистой системы (нередко диагностируется стеноз легочной артерии), почек. Нарушения функций печени варьируют от умеренных до выраженного холестаза, и у части пациентов симптомы печеночной недостаточности присутствуют уже на первом году жизни. В клинической картине болезни типичны желтуха из-за повышения конъюгированного билирубина, различные группы глазных аномалий (в частности задний эмбриотоксон), затрагивающие роговицу, радужную оболочку, сетчатку и диск зрительного нерва. Одним из главных диагностических критериев являются аномалии позвоночника: сагиттальное незаращение тел позвонков или наличие позвонков в форме бабочки. Возможны переломы нижних конечностей.

Методы исследования. Возможна антенатальная диагностика с помощью ультразвуковых методов исследования. После рождения отмечается прямая гипербилирубинемия и другие признаки холестаза. Очень важное значение имеет семейный анамнез и медико-генетическое обследование.

Прогноз. Относительно благоприятный.

4.9.2. Билиарная атрезия (облитерирующая холангиопатия).

Билиарная атрезия, заболевание с неизвестной этиологией, является одним из главных показаний для трансплантации печени у детей.

Частота этой аномалии развития желчевыводящих путей колеблется от 1/5000 до 1/18000 живорожденных [12, 17, 43, 64], в 70% случаев при отсутствии хирургической помощи ведет к быстро прогрессирующему циррозу в результате деструктивных и воспалительных изменений билиарного тракта [45]. Подсчитано, что 50% трансплантаций печени у детей в мире были связаны с билиарной атрезией.

В общей популяции населения Земного шара, независимо от возраста, билиарная атрезия как причина трансплантации печени составляет 10% [64]. Манифестация клинической картины билиарной атрезии приходится исключительно на неонатальный период.

Шифр по МКБ-10: Q44.2.

Патогенез. Возможны два варианта билиарной атрезии: внутрипеченочный и внепеченочный (экстрапеченочный). Чаше встречается экстрапеченочный вариант билиарной атрезии. Экстрапеченочные желчные пути включают желчный пузырь, пузырный проток, общий желчный проток, общий печеночный проток (рис. 70). При билиарной атрезии с первых часов жизни ребенка развивается выраженный холестаз, следстви-

ем которого является нарушение синтетической функции печени. Характерно раннее развитие цирроза (после 8-й недели жизни) и формирование хронической печеночной недостаточности.

Клиника. Билиарная атрезия с рождения ребенка имеет классические признаки холестаза: выраженную желтуху с зеленоватым или коричневым оттенком кожи, обесцвеченный стул, темную мочу. Прогрессируют гепатомегалия, гипотрофия.

Методы исследования. При любых вариантах билиарной атрезии необходимо как можно быстрее идентифицировать диагноз (в первые 6-8 недель жизни). В постановке диагноза в первую очередь помогает проведение инструментальных методов исследования: рутинного ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной холангиографии, гепатосцинтиграфии.

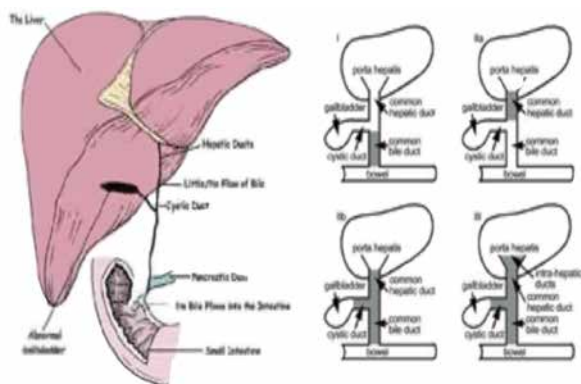


Рис. 70. Варианты билиарной атрезии

При ультразвуковом исследовании характерным признаком билиарной атрезии является наличие треугольной фиброзной пластинки (хорды) в воротах печени диаметром 1,2–2,5 см и толщиной 0,3–0,8 см, но, к сожалению, этот признак встречается только в 20-25% случаев. Более чувствительными методами являются гепатосцинтиграфия и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (рис. 71).

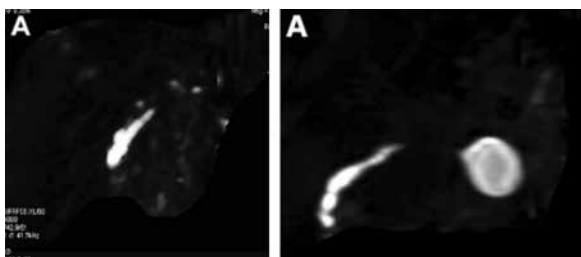


Рис. 71. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография у ребенка с билиарной атрезией [45]

Прогноз. Зависит от быстроты постановки диагноза и проведения паллиативной операции по Касаи для улучшения тока желчи. В перспективе подавляющее число пациентов является кандидатами для трансплантации печени.

4.9.3. Болезнь Кароли, или синдром Кароли (Caroli's Disease).

Впервые описана Жаком Кароли в 1958 году, является редким наследственным заболеванием, которое характеризуется кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота в популяции составляет 1/1000 000

Шифр по МКБ-10: Q44.5.

Патогенез. В основе заболевания лежит мутация гена PKHD1. Морфологически болезнь Кароли характеризуется необструктивными сегментарными дилатациями билиарного тракта [36,38, 61]. Главными клиническими признаками болезни являются рецидивирующий холангит и гепатомегалия. Существуют два типа болезни Кароли: простая (истинная), или изолированная форма, где мешкообразно (в виде кист) расширены только желчные протоки, после чего формируются камни и холангит; вторая, более сложная форма, обычно известна как «синдром Кароли» (рис. 72). При этом, кроме расширения внутрипеченочных желчных протоков (которые расширены минимально) есть ещё портальная гипертензия и врожденный печеночный фиброз. Обе формы болезни могут сочетаться с поликистозом почек [38]. Кистозные заболевания билиарного тракта относятся к редким аномалиям развития и чаще встречаются в Японии и Азии. Большинство случаев описаны у детей младше 10 лет. Частота болезни Кароли – приблизительно 1 из 1 000 000 человек, причем преобладают случаи синдрома Кароли. Это заболевание имеет непрерывно прогрессирующий характер, приводит к вторичному циррозу печени, амилоидозу, раку печени.

Диагностика. Диагноз болезни Кароли верифицируется в первую очередь с помощью инструментальных методов исследования (компьютерной томографии и холангиографии). В биохимическом анализе крови определяются характерные признаки холестаза: повышение уровня общего и прямого билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы.

Прогноз. Специфического лечения не существует – для уменьшения частоты холангитов проводится антибактериальная терапия. Перспективна трансплантация печени.



Рис. 72. Компьютерная томография, выполненная с контрастированием. Имеются множественные участки дилатации билиарной системы, больше в правой доле печени, у ребенка с болезнью Кароли [36]

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ:

Инструкция: выберите один правильный ответ

1. Один из нижеперечисленных признаков не относится к гепатиту:

1. удлиняется протромбиновое время, отсутствует реакция на введение витамина К,
2. повышается уровень прямого билирубина,
3. возрастает уровень АсАт и АлАт,
4. возможно увеличение щелочной фосфатазы,
5. отмечается резкое повышение альбумина в сыворотке крови.

Правильный ответ: 5

2. Признаком острой инфекции у детей с гепатитом В является:

1. наличие анти-НВс_{core}-IgM,
2. наличие анти-НВс-антител,
3. присутствие НВsAg в крови,
4. анти-НВс_{core}-IgG-антитела,
5. определение НВV-ДНК с помощью ПЦР.

Правильный ответ: 1

3. В течение какого времени до появления симптомов болезни в крови может выявляться НВsAg?

1. 4–5 месяцев,
2. 7–10 дней,
3. 2 недели – 2 месяца,
4. 3–4 месяца,
5. 3 недели – 5 месяцев.

Правильный ответ: 3

4. Для подтверждения гепатита С в клинической практике наиболее часто используется:

1. определение анти-НСV-антител,
2. ПЦР-диагностика НCV-РНК,
3. биопсия печени,
4. выявление внепеченочных проявлений гепатита С,
5. выделение вируса гепатита С из фекалий.

Правильный ответ: 1

5. У какой группы детей с гепатитом С могут отсутствовать анти-НСV-антитела?

1. носители вируса гепатита С,
2. родившиеся от матерей, больных гепатитом С,
3. имеющие клинико-лабораторную ремиссию,
4. получающие иммуносупрессанты,
5. получающие терапию гипериммунными иммуноглобулинами.

Правильный ответ: 4

6. Для высокой степени активности вирусных гепатитов характерно повышение трансаминаз, по сравнению с нормой, более чем:

1. в 1,5 раза,
2. в 2 раза,
3. в 5 раз,
4. в 10 раз,
5. в 20 раз.

Правильный ответ: 4

7. При хроническом вирусном гепатите с выраженным цитолитическим синдромом отмечаются все признаки, за исключением:

1. альбуминово-глобулинового индекса ≤ 2 ,
2. повышения активности трансаминаз более чем в 5 раз, по сравнению с нормой,
3. снижения протромбинового индекса менее 50%,
4. печеночной энцефалопатии,
5. гипохолестеринемии.

Правильный ответ: 5

8. Для оценки холестатического синдрома при хроническом гепатите необходимо определение следующих показателей, за исключением:

1. билирубина и его фракций,
2. уровня АлАт,
3. протромбинового времени,
4. щелочной фосфатазы,
5. γ -глутамилтранспептидазы.

Правильный ответ: 3

9. У носителей гепатита В не отмечается:

1. высокий уровень анти-НВс IgM,
2. НВs-Ag (+),
3. повышение уровня АлАт не более чем в 1,5 раза,
4. анти-НВс-IgG (+),
5. ПЦР НВV-ДНК (–).

Правильный ответ: 1

10. Критериями обострения хронического гепатита С не является:

1. анти-НСV-IgG (+),
2. высокий уровень γ -глутамилтранспептидазы,
3. анти-НСV IgG (+),
4. ПЦР НCV РНК (+),
5. повышение АлАт в 1,5 и более раз.

Правильный ответ: 2

11. К признакам хронического гепатита с аутоиммунным синдромом не относится:

1. кровоточивость,
2. артралгии,
3. наличие антител к гладкой мускулатуре,
4. повышение АлАт,
5. снижение альбумин-глобулинового коэффициента.

Правильный ответ: 1

12. Признаком неалкогольной жировой болезни печени у детей не является:

1. избыточная масса тела или ожирение,
2. наличие резистентности к инсулину,
3. акантоз (acanthosis nigricans),
4. гипертриглицеридемия,
5. высокие титры аутоантител к гладкомышечным клеткам.

Правильный ответ: 5

13. У детей с болезнью Гоше в анализе крови отмечаются:

1. анемия, лейкопения, тромбоцитопения,
2. анемия, гиперлейкоцитоз, тромбоцитопения,
3. анемия, повышение уровня плазматических клеток, тромбоцитопения,
4. анемия, лейкоцитоз,
5. анемия, тромбоцитопения.

Правильный ответ: 1

14. Основными клиническими проявлениями гемохроматоза являются:

1. желтуха, гипогликемия, выраженная коагулопатия,
2. задержка психомоторного развития, гепатомегалия,
3. геморрагический синдром, гепатомегалия,
4. желтуха, гипергликемия, задержка психомоторного развития,
5. желтуха, гепатомегалия, задержка психомоторного развития.

Правильный ответ: 1

15. У больных гемохроматозом отмечаются все признаки, за исключением:

1. высокого уровня ферритина,
2. повышения уровня сывороточного железа,
3. гиперсатурации,
4. низкой Fe-связывающей способности сыворотки,
5. экстрапеченочного гемосидероза.

Правильный ответ: 4

16. У детей, страдающих синдромом Гунтера, в течение первого года жизни не встречаются:

1. абдоминальные грыжи,
2. частые ОРВИ,
3. рецидивирующие отиты,
4. рецидивирующие риниты,
5. тугоподвижность суставов.

Правильный ответ: 5

17. К признакам синдрома Зеллвегера не относится:

1. гепатомегалия,
2. высокий уровень железа и меди в периферической крови,
3. большая для гестационного возраста масса тела,
4. нарушение зрения, глаукома,
5. внутриутробная задержка развития.

Правильный ответ: 3

18. Причиной синдрома Алажиля является:

1. кистозная болезнь печени,
2. гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков,
3. атрезия общего желчного протока,
4. киста общего желчного протока,
5. атрезия внутрипеченочных желчевыводящих путей.

Правильный ответ: 2

19. Экстрапеченочные желчные пути не включают:

1. желчный пузырь,
2. пузырный проток,
3. общий желчный проток,
4. Вирсунгов проток,
5. общий печеночный проток.

Правильный ответ: 4

20. К признакам атрезии желчевыводящих путей не относится:

1. желтуха с зеленоватым оттенком кожи,
2. обесцвеченный стул,
3. светлая моча,
4. темная моча,
5. прогрессирующая гипотрофия.

Правильный ответ: 3

ГЕПАТОМЕГАЛИЯ И ЖЕЛТУХА У ДЕТЕЙ

Известно, что желчевыделение (основная экскреторная функция печени) начинается с 12-й недели гестации и ко времени рождения ребенка желчь составляет основную часть мекония. У детей первых 2 лет жизни образование желчи менее интенсивно, чем в более старшем возрасте. У взрослого человека в течение суток образуется до 1 л желчи, которая при поступлении в желчный пузырь концентрируется, и в итоге объем желчи уменьшается в пять раз, по сравнению с начальным объемом. Желчь детей, по сравнению со взрослыми, относительно бедна желчными кислотами, холестерином, лецитином и микроэлементами, но содержит больше мочевины.

Учитывая морфологические и функциональные особенности печени детей раннего возраста, становится понятным, насколько уязвим процесс желчевыделения при различных заболеваниях, сопровождающихся гепатомегалией. Нарушение тока желчи на любом отрезке билиарного тракта может привести к увеличению печени и появлению желтухи.

Как правило, желтуха отмечается при повышении уровня билирубина более 50 мкмоль/л у взрослых и детей старше 3 месяцев и более 80 мкмоль/л у новорожденных. Наиболее частыми причинами желтухи у новорожденных являются физиологическая гипербилирубинемия и гемолитическая болезнь вследствие Rh-конфликта или АВО-несовместимости (рис. 73).

При наличии синдрома гепатомегалии и желтухи в первую очередь необходимо уточнить вариант гипербилирубинемии: прямая (конъюгированная) или непрямая (неконъюгированная).

Для прямой гипербилирубинемии характерно повышение уровня конъюгированного (прямого) билирубина более 15% от уровня общего. При непрямой гипербилирубинемии уровень неконъюгированного (непрямого) билирубина составляет более 90% от уровня общего [12].

Прямая гипербилирубинемия всегда сопутствует холестазу и должна рассматриваться как признак патологического состояния, требующего уточнения.

Известно, что у пациентов, переболевших гепатитом, желтуха может сохраняться в течение достаточно длительного времени, что получило название синдрома Калька [97,98,99,100].

Клиническая манифестация холестаза обусловлена накоплением в крови веществ, которые в нормальных условиях экскретируются в желчь: конъюгированного (прямого)

билирубина, желчных кислот и холестерина, что сопровождается характерной окраской кожных покровов, мочи и обесцвечиванием стула (табл. 17).

У детей с прямой гипербилирубинемией должны быть исключены инфекционные заболевания печени и желчевыводящих путей, аномалии развития, объемные образования и генетически детерминированные заболевания, обуславливающие аномальный транспорт в желчных капиллярах.

Учитывая, что в основе прямой гипербилирубинемии лежит развитие холестаза, причины появления прямой (конъюгированной) и непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии кардинально отличаются (табл. 18,19). Особенно это следует учитывать у детей неонатального периода и первых месяцев жизни, принимая во внимание угрозу развития ядерной желтухи при высоком уровне непрямого билирубина.

Таблица 17
Ведущие клинические дифференциально-диагностические критерии прямой и непрямой гипербилирубинемии

№ п/п	Клинический признак	Прямая гипербилирубинемия	Непрямая гипербилирубинемия
1	Окраска кожного покрова	Желтушная с зеленоватым или коричневым оттенком	Желтушная
2	Стул	Обесцвеченный (ахоличный) или окрашенный фрагментированно	Обычной окраски
3	Моча	Темная («цвет пива»)	Обычной окраски

Таблица 18
Причины непрямой гипербилирубинемии у новорожденных и детей первых месяцев жизни
(Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999)

№ п/п	Клинический признак	Прямая гипербилирубинемия	Непрямая гипербилирубинемия
1. С момента рождения до второго дня жизни:			
• гемолитическая болезнь новорожденного			
2. 3–7 дни жизни:			
• физиологическая гипербилирубинемия;			
• желтуха естественного вскармливания.			
3. 1–8 недели жизни:			
• врожденные гемолитические анемии;			
• желтуха от материнского молока;			
• преходящая семейная гипербилирубинемия (синдром Люси–Дрискол);			
• гипербилирубинемия Криглера–Найяра;			
• гипотиреоз;			
• кефалогематома.			
4. После 8 недели жизни:			
• гемолитические анемии;			
• синдром Жильбера;			
• болезнь Мейленграхта.			



Рис. 73. Непрямая гипербилирубинемия у новорожденного: а – физиологическая желтуха, б и в – гемолитическая болезнь новорожденного по АВО-несовместимости (детская клиническая больница им.З.А.Башляевой, Москва)

Таким образом, при выявлении гипербилирубинемии врач-педиатр должен определить характер билирубинемии (прямая или непрямая). Необходимо помнить, что прямая гипербилирубинемия всегда является спутником холестаза, который может быть следствием тяжелых врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, и требует тщательного обследования ребенка. Ниже мы приводим клинические примеры поздней диагностики холестаза у детей раннего возраста.

Клинический пример №6. Ребенок А (мальчик), 2 месяца, поступил в Тушинскую детскую городскую больницу (ТДГБ, ныне больница им. З.А. Башляевой) 15 марта 2012 года.

Мальчик родился от третьей беременности, третьих родов, с массой 3510,0 г и длиной тела – 52 см; во время беременности у матери был выявлен высокий титр антител класса IgG к CMV (точные данные мать ребенка не помнит). С рождения находился на естественном вскармливании. Выписан из родильного дома на 5-е сутки жизни. После выписки из родильного дома обследования на внутриутробные инфекции не проводилось.

Со слов матери ребенка, с первых дней жизни отмечалась желтушность кожных покровов, которая стала более интенсивной к концу первого месяца. Осмотрен педиатром, поставлен диагноз «Конъюгационная желтуха (желтуха от материнского молока)». Сосал активно, но прибавка массы за первые 2 месяца жизни составила 1000,0 г.

При обследовании мальчика по месту жительства (Республика Узбекистан) в возрасте 2 месяцев выявлено повышение уровня общего билирубина до 188–196 мкмоль/л, прямого – 128–153 мкмоль/л, маркеры гепатита не обнаружены. Титр антител к CMV у ребенка составил: класса IgM – 10,4 Ме/мл, IgG – 12,6 Ме/мл (норма не более 6 Ме/мл). Был направлен в больницу для уточнения диагноза, но родители самостоятельно приехали с ребенком в Москву.

При поступлении в ТДГБ обращала внимание желтушная окраска кожного покрова, иктеричность склер, гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка + 2 см), недостаточного развитой подкожно-жировой слой, кашицеобразный, светлый стул.

Таблица 19
Причины прямой гипербилирубинемии
(Ш. Шерлок, Дж. Дули, 1999)

1. Гепатиты:

- вирусные (HAV, HBV, HCV, CMV – обусловленные, а также вызванные вирусами Коксаки, ЕСНО, герпеса, краснухи, Эпштейн-Барр);
- бактериальные;
- внутриутробные (врожденные) неонатальные гепатиты.

2. Аномалии развития желчевыводящих путей:

- билиарная атрезия;
- гипоплазия общего желчного протока;
- гипоплазия интралобулярных желчных протоков или капилляров (синдром Алажиля);
- кисты холедохуса;
- врожденная дилатация желчевыводящих путей;
- множественные кисты в воротах печени;
- синдром Кароли (множественные врожденные кисты по ходу билиарного тракта).

3. Другие аномалии развития:

- синдром Aagenas (лимфедемы и холестаза);
- правосторонняя диафрагмальная грыжа;
- пилоростеноз;
- поликистозная болезнь (поликистоз печени, почек и яичников);
- фетальная тромботическая васкулопатия плаценты.

4. Объемные образования:

- ювенильная ксантогранулема;
- абсцесс печени;
- опухоли печени;
- эхинококкоз;
- альвеококкоз.

5. Причины, связанные с нарушением сроков гестации, параметров физического развития:

- недоношенность;
- внутриутробная гипотрофия;
- транзиторный неонатальный холестаз;
- некротизирующий энтероколит;
- синдром «короткой кишки»;
- длительное парентеральное питание.

6. Аутоиммунная энтеропатия .

7. Заболевания, связанные с нарушением обмена веществ:

- дефицит α -1-антитрипсина;
- галактоземия;
- непереносимость фруктозы;
- муковисцидоз;
- дефицит цитрина (цитруллинемия);
- болезнь Нимана-Пика;
- болезнь Гоше;
- тирозинемия I типа;
- гемохроматоз;
- гликогеноз III типа (болезнь Cori-Forbes);
- гликогеноз IV типа;
- синдром Хантера;
- синдром Зеллвегера;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- неалкогольный стеатогепатит;
- неонатальный диабет;
- митохондриальная недостаточность.

8. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз.

9. Инфекция мочевых путей у новорожденных.

10. Синдром Dubin-Johnson, Ротора.

11. Сепсис, септицемия.

12. Гемофагоцитарный синдром.

13. Первичное иммунодефицитное состояние.

Результаты обследования:

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: имеется гепатоспленомегалия, желчный пузырь – 34 x 4 мм, перегиб в области дна. Пузырный проток – 1,5 мм.

Общий анализ крови: гемоглобин – 115 г/л, эритроциты – $4,0 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – 283, лейкоциты – 7,8, сегментоядерные – 42%, лимфоциты – 48%, моноциты – 10%.

Биохимический анализ крови: щелочная фосфатаза 2920 ед/л (н=53-727), АЛТ – 228,5 ед/л (н=до 40), АСТ – 332,4 ед/л (н=до 40), **общий билирубин – 185,3 мкмоль/л**, **прямой – 114,1 мкмоль/л** (уровень прямого билирубина составляет 61,6% от уровня общего, что характерно для холестаза), холестерин – 8,2 ммоль/л (н=не более 4,9), ГГТП – 162,3 ед/л (н=7-32), ЛДГ – 606,5 ед/л (н=не более 480).

Коагулограмма: снижен уровень протромбина до 39,7% (н=70-130), антитромбина III (до 53,7 при норме 75–140), протеина С (до 22,8% при норме 70–140), плазминогена (до 49,7% при норме 75–150), фибринолиз более 12 минут (н=4-10).

Общий анализ мочи: выявлен уробилиноген.

Серологическое исследование: обнаружены антитела к CMV класса IgG (66 Ме/л – у матери, 25 Ме/л – у ребенка, при норме не более 6 Ме/л).

Данные анамнеза и результаты обследования позволили поставить предварительный диагноз: «Внутриутробная инфекция, неонатальный гепатит? Внепеченочная атрезия желчевыводящих путей? Синдром холестаза».

Для дальнейшего обследования и лечения на 3-й день поступления ребенок был переведен в Республиканскую детскую больницу Москвы.

Данный клинический пример выявляет ряд ошибок в ведении ребенка по месту жительства:

- не был обследован после рождения для исключения внутриутробной инфекции (во время беременности у матери выявлен высокий титр антител к CMV);
- не был обследован по месту жительства в связи с длительной желтухой, что явилось причиной неправильной постановки диагноза («Конъюгационная желтуха») ребенку с прямой гипербилирубинемией;
- не проведена своевременная оценка недостаточной прибавки массы тела у ребенка с хорошим сосательным рефлексом и полноценной лактацией у матери.

Клинический пример №7. Ребенок С., девочка, родилась 12.10.2013 года от 5-й беременности, четвертых срочных родов (Республика Якутия). Масса при рождении 3790,0 г, длина – 52 см.

С рождения отмечалась желтуха, которая была расценена как физиологическая. Была выписана из роддома на 5 сутки жизни.

В возрасте 12 суток жизни поступает в детское отделение ЦРБ по месту жительства в связи с кровотечением из пупочной ранки. При обследовании в ЦРБ выявлена гипербилирубинемия: общий билирубин от 24.10.13 – 157,7 мкмоль/л, прямой – 50,2 мкмоль/л (что составляет 31,8% от уровня общего, при норме не более 10%).

Таким образом, имела место прямая гипербилирубинемия, что требовало исключения холестаза и уточнения причины его развития. Однако ребенок выписывается домой с диагнозом «геморрагическая болезнь новорожденных».

Со слов мамы ребенка, с рождения у девочки срыгивания, рвота, «серая» окраска стула. В возрасте 2 месяцев повторно поступает в ЦРБ, где был поставлен диагноз «энтероколит». Порок развития билиарного тракта (билиарная атрезия)? Выписывается домой с рекомендациями продолжить обследование в Республиканской больнице Республики Якутия. Однако для дальнейшего обследования поступает только 25.01.14, в возрасте 3,5 месяцев, в инфекционное отделение ДГКБ №2 Якутска с предполагаемым диагнозом «гепатит». Во время обследования с 25.01.14 по 04.02.14 при проведении УЗИ выявлена гипоплазия желчного пузыря. С 04.02.14 по 06.02.14 девочка находится в хирургическом отделении с диагнозом «билиарная атрезия, экстрапеченочный вариант». В связи с бесперспективностью консервативной терапии принято решение о трансплантации печени от ближайшего родственника (матери).

Ребенок временно выписывается домой для амбулаторного наблюдения, затем с 18.03.14 по 21.03.14 находится на амбулаторном обследовании в отделении абдоминальной хирургии и трансплантации ФГБУ им. Академика В.И.Шумакова (Москва). 21 марта при очередном осмотре выявляются признаки ОРВИ, и в этот же день ребенок поступает в ДГКБ для лечения. Находилась в инфекционном отделении №3, где, в соответствии с клиникой болезни и данными рентгенографии органов грудной клетки, был поставлен диагноз: «Острая правосторонняя полисегментарная пневмония (тяжелая, внебольничная), осложненная правосторонним субсегментарным ателектазом, бронхообструктивным синдромом. Аномалия развития желчевыводящих путей (билиарная атрезия). Синдром холестаза, гепатоцитоз. Портальная гипертензия».

В связи с отсутствием положительной динамики в течении пневмонии, появлением асцита, 25.03.14 девочка была переведена в отделение реанимации и интенсивной

терапии. В ОРИТ, несмотря на проводимые мероприятия, состояние ребёнка имело отрицательную динамику: нарастали признаки хронической печеночной недостаточности, которая привела к неблагоприятному исходу.

Анализ истории болезни выявляет грубые ошибки, совершенные по месту жительства ребенка:

- при поступлении в стационар в возрасте 11 суток не была дана грамотная оценка показателям билирубина (имела место прямая гипербилирубинемия, что указывало на холестаз); ребенку был поставлен диагноз «геморрагическая болезнь новорожденных», для которой характерна непрямая гипербилирубинемия;
- не учитывались жалобы матери на недостаточную прибавку массы, «серую» окраску стула у девочки, находившейся только на естественном вскармливании;
- была проведена поздняя госпитализация (в возрасте 3,5 месяцев) в клиническую больницу для обследования.



Рис. 74. Холестаз. Прямая гипербилирубинемия. Желтуха с зеленоватым оттенком у ребенка с экстрапеченочной билиарной атрезией (больница им. З.А. Башляевой, Москва)

Таким образом, анализируя причины появления желтухи у детей с гепатомегалией, необходимо оценить вариант гипербилирубинемии (прямая или непрямая) и в первую очередь исключить холестаз (рис. 74).

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ:

Инструкция: выберите один правильный ответ.

1. Для непрямой гипербилирубинемии характерно повышение уровня непрямого билирубина:
1. более 90% от уровня общего,
 2. более 80% от уровня общего,
 3. более 70% от уровня общего,
 4. более 50% от уровня общего,
 5. уровень непрямого билирубина не должен быть ниже 99% от уровня общего.

Правильный ответ: 1

2. Для прямой гипербилирубинемии характерно повышение уровня прямого билирубина:
1. более 50% от уровня общего,
 2. более 30% от уровня общего,
 3. более 15% от уровня общего,
 4. более 10% от уровня общего,
 5. уровень прямого билирубина не должен быть ниже 90% от уровня общего.

Правильный ответ: 3

3. Прямая гипербилирубинемия является следствием:

1. нарушения конъюгации билирубина в гепатоцитах,
2. гипоальбуминемии,
3. высокой активности фермента γ -глутамилтранспептидазы,
4. активации кишечно-печеночной рециркуляции билирубина,
5. холестаза.

Правильный ответ: 5

4. Причиной прямой гипербилирубинемии может быть:

1. кефалогематома,
2. желтуха от материнского молока,
3. синдром Криглера–Найяра,
4. синдром Алажиля,
5. синдром Люси–Дрискола.

Правильный ответ: 4.

5. Причиной прямой гипербилирубинемии не является:

1. парентеральное питание,
2. синдром Ротора,
3. транзиторный неонатальный холестаз,
4. болезнь Нимана–Пика,
5. синдром Жильбера.

Правильный ответ: 5

6. Причиной прямой гипербилирубинемии у новорожденных может быть:

1. инфекция мочевой системы,
2. кефалогематома,
3. желтуха от материнского молока,
4. синдром Люси–Дрискола,
5. АВО-несовместимость.

Правильный ответ: 1

7. Причиной холестаза не является:

1. цитруллинемия,
2. синдром Зеллвегера,
3. гемофагоцитарный синдром,
4. болезнь Мейленграхта,
5. синдром короткой кишки.

Правильный ответ: 4

8. Классическими признаками холестаза являются:

1. желтуха, фрагментированная окраска стула, светлая моча,
2. желтуха с зеленоватым оттенком, ахоличный стул, темная моча,
3. желтуха, стул с примесью зелени, прозрачная моча,
4. желтуха, иктеричность склер, прозрачная моча,
5. желтуха, фрагментированная окраска стула, темная моча.

Правильный ответ: 2

6

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ГЕПАТОМЕГАЛИЕЙ

Заболевания печени у детей встречаются существенно реже, чем у взрослых. Прежде чем поставить правильный диагноз, нередко возникает необходимость в проведении большого количества исследований, которые позволяют выявить болезнь на ранних стадиях, что дает возможность предупредить развитие острой и хронической печеночной недостаточности или замедлить ее течение.

Врач-педиатр должен знать возможные причины острой и хронической печеночной недостаточности и уметь прогнозировать вероятность их развития [8,16,89].

6.1. Острая печеночная недостаточность.

Острая печеночная недостаточность может быть следствием самых различных состояний: вирусного гепатита, лекарственного гепатита вследствие передозировки жаропонижающих средств (например, парацетамола), аутоиммунных или врожденных метаболических заболеваний (табл.20). Клиническими проявлениями острой печеночной недостаточности у детей являются желтуха, коагулопатия и печеночная энцефалопатия.

Коагулопатия является постоянным признаком, тогда как желтуха и энцефалопатия могут иметь различную степень выраженности.

Энцефалопатия у новорожденных и детей первого года жизни может проявляться рвотой, нарушениями сна, в старшем возрасте отмечается развитие агрессивности. Ранняя диагностика острой печеночной недостаточности необходима для предупреждения таких вторичных осложнений, как отек мозга, желудочно-кишечные кровотечения и почечная недостаточность. При оценке состояния ребенка требуется определить лабораторные критерии острой печеночной недостаточности и прогностически неблагоприятные признаки (табл. 21,22).

До настоящего времени летальность при острой печеночной недостаточности, которую иногда называют молниеносным гепатитом или печеночным некрозом с энцефалопатией, достигает 70%.

На исход острой печеночной недостаточности влияют возраст ребенка, резистентность организма и выраженность морфологических изменений печени.

6.2. Хроническая печеночная недостаточность. Цирроз печени.

В основе развития хронической печеночной недостаточности у детей в подавляющем большинстве случаев лежат причины, связанные с аномалиями развития билиарного тракта, врожденными нарушениями метаболизма, гепатитами (табл. 23). Хрони-

Таблица 20
Причины острой печеночной недостаточности в зависимости от возраста
(D . Kelly, 2002)

Новорожденные и дети первых 6 месяцев жизни: • инфекционные поражения печени: сепсис, гепатит В, малярия, генерализованная вирусная инфекция, вызванная аденовирусами, экховирусами, Коксаки В; • метаболические нарушения: неонатальный гемохроматоз, тирозинемия I типа, митохондриальные нарушения, дефекты окисления жирных кислот; • медикаментозные средства (парацетамол); • гемофагоцитарный синдром.
Дети старше 6 месяцев жизни: • вирусные гепатиты; • аутоиммунные гепатиты; • медикаментозные средства (парацетамол, вальпроаты, карбамазепин, изониазид); • заболевания, связанные с нарушением метаболизма; • малярия.

Таблица 21
Критерии лабораторной диагностики острой печеночной недостаточности
(D . Kelly, 2002)

• прямая (конъюгированная) гипербилирубинемия; • повышение уровня аминотрансфераз (нередко достигает 10000 ед/л и более); • протромбиновое время – более 40 секунд.

Таблица 22
Прогностически неблагоприятные признаки у детей с острой печеночной недостаточностью
(D . Kelly, 2002)

• удлинение протромбинового времени – более 60 секунд; • снижение уровня аминотрансфераз; • повышение уровня билирубина более 300 мкмоль/л; • уменьшение размеров печени; • снижение pH крови – менее 7,3; • гипогликемия; • развитие комы.

ческая печеночная недостаточность является результатом прогрессирующего течения заболеваний печени [13].

Естественным исходом всех форм прогрессирующих хронических заболеваний печени является развитие цирроза и портальной гипертензии, которые могут быть компенсированными и декомпенсированными. Признаками декомпенсации являются потеря синтетической функции печени и развитие осложнений, таких как мальнотритивный синдром, кровотечение из вен пищевода, асцит, энцефалопатия, гепаторенальная недостаточность (табл. 23,25). При определении вероятности цирроза и хронической печеночной недостаточности необходимо ориентироваться на четкие диагностические критерии данных состояний (табл. 26).

Таблица 23
Ведущие причины хронической печеночной недостаточности у детей
(D . Kelly, 2002)

• билиарная атрезия; • идиопатический неонатальный гепатит; • синдром Алажиля; • семейный внутрипеченочный холестаз; • дефицит α-1-антитрипсина; • тирозинемия I типа; • болезнь Вильсона; • кистозный фиброз; • гликогенозы; • аутоиммунный гепатит; • вирусные гепатиты; • фиброполикистозная болезнь печени (нередко с синдромом Кароли); • первичное иммунодефицитное состояние; • неалкогольный стеатогепатит.
--

Таблица 24
Осложнения цирроза у детей
(D . Kelly, 2002)

• мальнотритивный синдром и задержка роста; • коагулопатия; • портальная гипертензия: гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода и желудка, кровотечения из варикозно расширенных вен, асцит, энцефалопатия; • гепатопульмональный синдром; • гепаторенальный синдром; • частые бактериальные инфекции, перитонит; • гепатоцеллюлярная карцинома.
--

Таблица 25
Клинические проявления декомпенсированного цирроза у детей

• телеангиэктазии; • гипотония; • мальнотритивный синдром; • гепатоспленомегалия; • асцит; • желтуха (может отсутствовать).
--

Таблица 26
Диагностические критерии развития цирроза
и хронической печеночной недостаточности

- гепатоспленомегалия и расширение сосудов печени по данным УЗИ;
- варикозное расширение вен пищевода и желудка по данным эндоскопического исследования;
- повышение уровня аминотрансфераз (в среднем в 3 раза по сравнению с нормальными показателями);
- повышение уровня щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы (в 2 и более раз, по сравнению с нормой);
- низкое содержание сывороточного альбумина (менее 30 г/л);
- снижение уровня сывороточного кальция и фосфора;
- анемия;
- протромбиновое время – более 20 секунд;
- медленные нерегулярные низкочастотные волны на электроэнцефалограммах.

Таким образом, при неблагоприятном течении заболеваний печени необходимо выявить критерии, указывающие на развитие острой и хронической печеночной недостаточности, цирроза печени.

Ранняя диагностика и своевременная терапия позволяют замедлить развитие осложнений, характерных для прогностически неблагоприятных заболеваний печени.

К сожалению, для некоторых редких врожденных заболеваний неблагоприятный исход предопределен в течение первого года жизни. Приводим случай врожденного заболевания, сопровождавшегося печеночной и полиорганной недостаточностью – синдромом деплеции митохондриальной ДНК, который с первых месяцев жизни проявляется двумя ведущими признаками: гепатомегалией и прогрессирующей фатальной печеночной недостаточностью, миопатией с генерализованной гипотонией.

Клинический пример №8. Выписка из истории болезни ребенка И., девочка.

Родилась от 5-й беременности, вторых срочных родов 14 июня 2012 года. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса при рождении 3520,0 г, длина – 52 см. В роддоме проведена вакцинация bcg и против гепатита В. Выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Акушерский анамнез матери отягощен: в первом триместре данной беременности (срок гестации 3-4 недели) перенесла ОРВИ, в третьем триместре в анализах мочи были выявлены лейкоцитурия и бактериурия, в связи с чем получала антибактериальную терапию в течение 10 дней.

С рождения ребенок находился на смешанном вскармливании из-за гипогалактии у матери. Аппетит девочки был снижен, сосала недостаточно активно, и к концу первого месяца жизни прибавка массы составила только 400 г. В возрасте одного месяца, перед очередной вакцинацией против гепатита В, в общем анализе крови выявлена анемия легкой степени, в общем анализе мочи – лейкоцитурия до 15 п/зр. В повторном анализе мочи сохранялась лейкоцитурия, нефрологом по месту жительства был назначен фурагин 50 мг/сутки в 3 приема. По поводу анемии препараты железа не получала.

В течение второго месяца жизни аппетит оставался сниженным, за одно кормление съедала не более 50-60 мл (суточный объем питания – не более 400 мл), стала беспокой-

ной, перестала прибавлять в массе. Осмотрена врачом-педиатром в возрасте 2 месяцев. Было обращено внимание, что с рождения общая прибавка массы составила 480,0 г, имели место бледность кожного покрова, легкая иктеричность кожи и склер. Перечисленные симптомы послужили основанием для госпитализации ребенка в Одинцовскую ЦРБ. С 17.08.12 года находилась в Одинцовской ЦРБ, где отмечалось нарастание вялости ребенка, бледности, отказ от еды (кормление проводилось через назогастральный зонд). 21.08.12 года появилась рвота кофейной гущей и дегтеобразный стул, что было расценено как желудочно-кишечное кровотечение, и 21.08.12 девочка переводится в отделение реанимации ТДГБ (ОРИТ).

Состояние при поступлении в ОРИТ крайне тяжелое: на осмотр практически не реагирует, кожные покровы холодные, иктеричные, с выраженной мраморностью. Слизистые бледно-цианотичные, сухие, склеры иктеричные, тургор тканей снижен. Тоны сердца глухие, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень +5 см из-под края реберной дуги, плотной консистенции, селезенка +1 см. В общем анализе крови выявлена нормохромная анемия (Hb 90 г/л, MCV 88,6; MCH 28,4), лейкоцитоз 24000/мм³. При исследовании КЩС обнаружен декомпенсированный метаболический ацидоз (pH – 6,92).

Биохимический анализ крови: АлАт – 467 ед/л, АсАт – 552 ед/л, общий билирубин – 83,6 мкмоль/л, прямой билирубин – 53,1 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 1606 ед/л, лактатдегидрогеназа – 1003 ед/л.

Коагулограмма: полное отсутствие коагуляции; после однократного переливания свежезамороженной плазмы протромбин – 26,4%, фибриноген – 0,08 г/л, тромбиновое время – 30 сек, антитромбин 111 – 25%, протеин С – 12,7%, АЧТВ – коагуляция отсутствует, плазминоген – 27,3%.

Таким образом, при поступлении в ОРИТ выявлен синдром гепатоцитолита, холестаза, коагулопатии, что позволяло считать, что у ребенка имеет место развитие печеночной недостаточности, причина которой требовала уточнения.

Девочка находилась в ТДГБ с 21.08.12 по 31.03.13 (в общей сложности в течение 7 месяцев). Поначалу состояние имело тенденцию к улучшению, ребенок был переведен в гастроэнтерологическое отделение, затем в педиатрическое, но в результате нарастания признаков печеночной недостаточности вновь поступил в отделение реанимации, где 31.03.13 наступил неблагоприятный исход.

Диагноз при направлении на патологоанатомическое исследование: «Митохондриальное нарушение обмена (неуточненное). Цирроз печени. Портальная гипертензия. Асцит. Вторичная коагулопатия. Полиорганная недостаточность (печеночная и почечная недостаточность, ДН 111 степени, НК 2Б). Анемия средней степени тяжести. Двусторонняя пневмония. Гипотрофия 11 степени. Задержка темпов моторного развития».

Посмертно методом прямого автоматического секвенирования и методом Real-timePCR, было проведено обследование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр» (зав.лабораторией – к.м.н. Е.Ю. Захарова). Обнаружено, что количество митохондриальной ДНК было резко снижено (45 копий на клетку при норме > 2000 копий на клетку). Данный показатель

свидетельствовал о наличии у ребенка одной из форм синдрома истощения митохондриальной ДНК (деплеции митохондриальной ДНК).

Синдром деpleции митохондриальной ДНК (мтДНК) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и проявляется тремя клиническими формами: фатальной инфантильной гепатопатией с дебютом в периоде новорожденности (имевшей место у нашего пациента), врожденной миопатией и инфантильной детской миопатией. Полное описание синдрома впервые было дано С.Т.Мораes et al. в 1991 году [111].

Ниже мы приводим результаты морфологического исследования печени у нашей пациентки. Имело место развитие макродулярного и микродулярного цирроза (рис. 75, 76). Неожиданной находкой оказалось наличие большого количества клеток, характерных для CMV (рис. 77). Серологические исследования и ПЦР, выполненные неоднократно, признаков внутриутробной инфекции прижизненно не выявили, хотя данные анамнеза косвенно указывали на высокую вероятность внутриутробного инфицирования (ОРВИ в первом триместре беременности, инфекция мочевой системы – в третьем). Вполне вероятно, что дополнительным фактором, способствующим тяжелому течению болезни, было генерализованное течение CMV с развитием цитомегаловирусного метаморфоза (рис. 77).

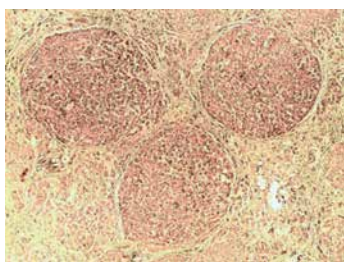


Рис. 75. Макродулярный цирроз у 9-месячного ребенка с синдромом деpleции митохондриальной ДНК (Тушинская детская городская больница, 2012 год. Зав. палогоанатомическим отделением Л.П.Катасонова)

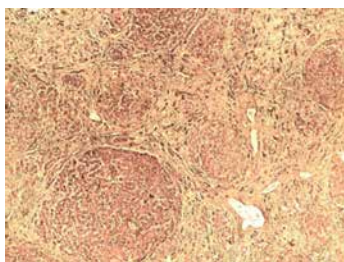


Рис. 76. Микродулярный цирроз у 9-месячного ребенка с синдромом деpleции митохондриальной ДНК (Тушинская детская городская больница, 2012 год. Зав. палогоанатомическим отделением Л.П.Катасонова)

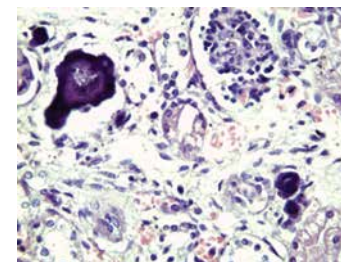


Рис. 77. Клетки CMV («совиный глаз») у 9-месячного ребенка с синдромом деpleции митохондриальной ДНК в интерстиции почки (Тушинская детская городская больница, 2012 год. Зав. палогоанатомическим отделением Л.П.Катасонова)

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ:

Инструкция: выберите один правильный ответ

1. Основными проявлениями печеночной недостаточности у детей являются:

1. желтуха, коагулопатия, энцефалопатия,
2. желтуха, повышение ферментов АлАт и АсАт, энцефалопатия,
3. желтуха, гепатомегалия, повышение ферментов АлАт и АсАт,
4. желтуха, гепатомегалия, повышение уровня щелочной фосфатазы,
5. желтуха, экхимозы, удлинение протромбинового времени.

Правильный ответ: 1

2. Лабораторными критериями острой печеночной недостаточности считаются:

1. непряная гипербилирубинемия, повышение уровня аминотрансфераз, протромбиновое время – более 40 секунд,
2. прямая гипербилирубинемия, низкий уровень аминотрансфераз, протромбиновое время – более 20 секунд,
3. прямая гипербилирубинемия, повышение уровня аминотрансфераз, протромбиновое время – более 40 секунд,
4. непряная гипербилирубинемия, протромбиновое время – более 20 секунд, повышение уровня аминотрансфераз,
5. непряная гипербилирубинемия, низкий уровень аминотрансфераз, протромбиновое время – более 40 секунд.

Правильный ответ: 3

3. Какое заболевание является наиболее частой причиной хронической печеночной недостаточности у детей раннего возраста?

1. болезнь Вильсона,
2. гемохроматоз,
3. билиарная атрезия,
4. аутоиммунный гепатит,
5. синдром Киари.

Правильный ответ: 3

4. К лабораторным признакам цирроза печени относятся:

1. гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени – более 20 секунд, снижение уровня сывороточного кальция и фосфора,
2. гипоальбуминемия, укорочение протромбинового времени – менее 10 секунд, снижение уровня сывороточного кальция и фосфора,
3. повышение альбумин/глобулинового коэффициента, удлинение протромбинового времени – более 20 секунд, повышение уровня сывороточного кальция и фосфора,
4. гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени – более 20 секунд, повышение уровня сывороточного кальция и фосфора,
5. гипоальбуминемия, укорочение протромбинового времени менее – 15 секунд, повышение уровня сывороточного кальция и фосфора.

Правильный ответ: 1

5. Какой клинический признак декомпенсированного цирроза у детей может отсутствовать?

1. асцит,
2. задержка физического развития,
3. повышенная кровоточивость,
4. мальнотритивный синдром,
5. желтуха.

Правильный ответ: 5

6.3. Профилактика прогрессирующей хронической болезни печени у детей

Независимо от причины, вызвавшей заболевание печени, профилактика прогрессирующей хронической болезни печени включает назначение медикаментозной терапии, сбалансированного для конкретного больного питания, предупреждение осложнений. В структуре медикаментозной терапии одно из ведущих мест занимают желчегонные средства.

Высокая эффективность ЛС этой группы обусловлена наличием в их составе комплекса БАВ, где холеретические свойства определяют флавоноиды, эфирные масла, смолистые и другие вещества. Механизм действия растительных препаратов заключается, в частности, в непосредственной стимуляции секретной функции гепатоцитов, повышении осмотического градиента между желчью и кровью и усилении поступления в желчные протоки воды и электролитов, стимуляции рецепторов слизистой оболочки тонкой кишки, что способствует активации аутокринной системы регуляции и усилению образования желчи.

Желчегонные средства за счет участия желчных кислот в гидролизе нейтрального жира улучшают процессы пищеварения, активируют моторную функцию кишечника, обладают антибактериальным и противовоспалительным эффектом, стимулируют сократительную функцию билиарного тракта, поддерживают баланс микроэлементов, нормализуют всасывание жирорастворимых витаминов, способствуя профилактике остеопороза. У детей, особенно раннего возраста, выбор желчегонных средств ограничен, что связано с развитием возможных осложнений и формой выпуска, не допускающей использования медикамента в возрастных группах младше 12 лет. Различные стороны влияния желчегонных препаратов на билиарный тракт, антибактериальный и противовоспалительный эффекты позволяют подобрать терапию для конкретного больного (таблица 27).

Таблица 27

Механизм действия желчегонных препаратов

(Н.И. Урсова, 2015; Л.А. Харитонов, 2014)

Торговое название	Механизм действия				
	Холеретический	Холекинетический	Спазмолитический	Противовоспалительный	Антибактериальный
Аллохол	++	+		+	
Берберина бисульфат	+++	+++		+	+
Гепабене	++		+	++	+
Гимекромон	++		++		
Дротаверин			++		
Лиобил	++				
Олиметин	++		+	+	
Папаверина гидрохлорид			+		
Тыквеол	++		+	++	
Фламин	+++	++	++	++	++
Холагол	+++	+	+	+	+
Холагогум	+++	++			
Холафлукс	++	++			
Холензим	++		+		
Холосас	++				
Хофитол	+++	+		++	+
Цикловалон	++	+		+	

К популярным желчегонным средствам относятся препараты растительного происхождения, в состав которых входит цмин песчаный (бессмертник песчаный, или сухоцвет), встречающийся на территории Российской Федерации повсеместно. Цмин песчаный (употребляются также названия соломенный цвет, златоцвет песчаный, иммортель) относится к многолетним растениям семейства астровых. Соцветия бессмертника содержат гликозиды салипурпурозид, кемпферол и изосалипурпурозид, флавоноиды, сахара (1,2%), витамины С и К, кальций, Fe. Кроме того, в соцветиях обнаружены фталиды, высокомолекулярные спирты, смолы, стероидные соединения, красящие вещества, эфирное масло (в состав которого входят крезол, свободные кислоты, в том числе капроновая кислота), инозит, дубильные вещества, жирные кислоты, минеральные соли и микроэлементы (Mn, Cu, Zn, Cr, Al, Se, Ni, Sr, Pb, B). Бессмертник способен концентрировать селен.

Компонент эфирного масла бессмертника песчаного крезол является антисептиком широкого действия.

Установлено, что бессмертник песчаный повышает секрецию желчи, стимулирует синтез желчных кислот из холестерина, повышает содержание холатов и билирубина в желчи, увеличивает холатохолестериновый коэффициент, что снижает литогенность желчи, мягко повышает тонус желчного пузыря. Экстракт бессмертника оказывает спазмолитическое действие на гладкие мышцы кишечника, желчных путей, желчного пузыря и кровеносных сосудов, обладает умеренным противовоспалительным эффектом, антибактериальной активностью (за счёт смоляных кислот), усиливает секрецию желудочного и панкреатического сока, имеет нерезко выраженный диуретический эффект. Бессмертник песчаный подавляет рост стафилококков и стрептококков, рвоту и тошноту, снимает чувство тяжести в эпигастральной области, уменьшает боли в области желчного пузыря.

Из растительного сырья бессмертника песчаного получают настой, сухой экстракт, препараты фламин и зифлан (препараты бессмертника песчаного, не обладающие токсичностью), используемые как желчегонные средства при острых и хронических заболеваниях печени, билиарного и желудочно-кишечного тракта, почек.

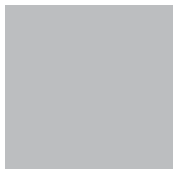
Из перечисленных препаратов бессмертника песчаного в педиатрии заслуживает внимания фламин (сухой экстракт цветков бессмертника песчаного), назначение которого возможно с первых дней жизни, учитывая гранулированную форму выпуска, легкость дозировки и высокую степень комплаентности (препарат имеет приятный вкус).

Основными показаниями для назначения фламина (не только как желчегонного, но как и гепатопротекторного средства) у детей являются гепатиты, дисфункции билиарного тракта, некалькулезный холецистит, постхолецистэктомический синдром. Длительность назначения фламина колеблется от 10 до 40 дней, по показаниям фламин может назначаться повторно, в составе комплексной терапии. Как показали клинические исследования, перечень показаний для назначения фламина детям может быть намного шире, что обусловлено не только желчегонным эффектом фламина, но и его влиянием на микрофлору кишечника. Показаниями для назначения фламина у детей являются:

- заболевания кишечника с избыточным бактериальным ростом
- синдром раздраженного кишечника с запором
- лямблиоз
- функциональные нарушения билиарного тракта
- функциональные запоры
- острые и хронические гепатиты различного генеза
- неалкогольная жировая болезнь печени
- хронический гастродуоденит с избыточным бактериальным ростом
- хронический некалькулезный холецистит

Входящие в состав препаратов бессмертника ионы магния могут стимулировать секрецию холецистокинина эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки, с чем связано холекинетическое действие препарата Фламин. Особое значение в действии фламина придается политерпенам – фракциям натуральных эфирных масел. Политерпены характеризуются антибактериальной активностью в отношении стафилококков, патогенной кишечной палочки, грибов рода *Candida*, кишечных вирусов и гельминтов: известно, что в народной медицине цмин песчаный использовался для изгнания ленточных глистов.

Противовоспалительный эффект эфирных масел фламина (политерпенов) уменьшает действие основных патогенетических факторов бактериальных инфекций, способствующих развитию воспаления в гепатобилиарной системе. Активные ингредиенты фламина позволяют получить одновременно с увеличением количества отделяемой желчи изменение ее биохимического состава: повышение холестеринхолатного коэффициента и уменьшение концентрации билирубина в желчи, что предупреждает образование конкрементов в билиарном тракте, уменьшает литогенность желчи. Одновременно фламин стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы и кислотообразующую функцию желудка, оказывает мягкое прокинетическое действие на кишечник. Сочетание желчегонного и антибактериального действия фламина, стимуляция экзокринной функции поджелудочной железы нормализуют процессы пищеварения и восстанавливают микробиоценоз кишечника, что способствует более эффективной терапии заболеваний гепатобилиарного тракта у детей.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатомегалия является одним из самых частых симптомов у детей, особенно раннего возраста.

Незначительное увеличение печени может быть при ОРВИ, пневмониях, острых кишечных инфекциях, т.е. в ситуациях, когда увеличение печени можно объяснить имеющимся острым инфекционным заболеванием или интоксикацией. В период выздоровления параметры печени приходят в норму и имеющаяся ранее гепатомегалия не вызывает опасений. Однако имеется большое количество причин, требующих исключения при наличии «большой печени». К наиболее распространенным относятся инфекционно-воспалительные заболевания (гепатиты), гельминтозы и другие паразитарные заболевания, аномалии развития желчевыводящих путей, приобретенные и наследственные нарушения обмена веществ.

Врач-педиатр должен использовать все возможности для ранней диагностики заболевания, вызвавшего гепатомегалию. Известно, что диагностика билиарной атрезии после 6-8 недели жизни и отсутствие адекватной терапии приводят к развитию цирроза (необратимым изменениям морфологической структуры печени), хронической печеночной недостаточности.

Используя современные доступные методы инструментального обследования и биохимический анализ крови, можно уже в условиях детской поликлиники предположить (а нередко и диагностировать) причину гепатомегалии, своевременно направить ребенка для оказания специализированной помощи.

Наш клинический опыт показывает, что нередко врачи-педиатры забывают о том, что желтуха, один из распространенных симптомов неонатального периода и первых двух-трех месяцев жизни, может быть обусловлена не только физиологическим гемолизом эритроцитов на 3-7 сутки жизни, кефалогематомой, естественным вскармливанием, синдромом Люси-Дрисколла (не представляющими опасности для здоровья ребенка), но и быть следствием внутриутробной инфекцией, аномалией развития желчевыводящих путей.

Клинические примеры, представленные в пособии, свидетельствуют о том, что недооценка (а скорее – незнание) нормативов биохимического анализа крови, неумение выявить ранние признаки холестаза, которые сопутствуют большинству заболеваний печени, приводят к трагическим последствиям, когда единственным методом лечения становится трансплантация печени.

Ряд заболеваний, одним из признаков которых является гепатомегалия, требуют очень глубокого инструментального, лабораторного, медико-генетического обследования. Не всегда удается добиться положительной динамики в течении болезни даже после ранней постановки диагноза, прежде всего при наследственных нарушениях метаболизма. Тем не менее, своевременно выявленные причины гепатомегалии и оказание квалифицированной помощи позволяют улучшить качество жизни ребенка и отодвинуть сроки развития необратимых осложнений, подготовить ребенка к более сложным методам хирургического лечения.

Невнимательное отношение к жалобам, семейному анамнезу, оценке физического развития может привести к тому, что заболевания, успешное лечение которых не представляет проблемы, как например гельминтозы гепатобилиарной системы, диагностируются на стадии необратимых деструктивных изменений печени. Безусловно, ссылки врача-педиатра на загруженность рутинной работой не являются оправданием, когда речь идет о здоровье и жизни ребенка.

Совместная работа врача-педиатра, инфекциониста, генетика, хирурга, специалистов лучевой диагностики, использование биохимических методов исследования может обеспечить полноценное и раннее обследование, постановку диагноза при наличии у ребенка гепатомегалии.

ГЛОССАРИЙ

Амилоидоз – нарушение белкового обмена, сопровождающееся образованием и отложением в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса – амилоида.

Асцит – скопление жидкости в брюшной полости, более чем в 80% случаев обусловленное декомпенсированными хроническими заболеваниями печени.

Атрезия желчевыводящих путей – наиболее частая причина синдрома холестаза у новорожденных детей, имеющая 4 основных типа: атрезия только общего желчного протока (встречается в 3% случаев), киста в воротах печени, соединенная с внутрипеченочными желчными протоками (6%), атрезия желчного пузыря, пузырного и общего желчного протока (19%), атрезия всей внепеченочной системы (72%).

Аутоиммунный гепатит – прогрессирующее воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии с наличием в крови аутоантител и высокого уровня гамма-глобулинов.

Ахалия – обесцвеченный стул.

Бартонеллез – инфекционное заболевание, распространенное в Южной Америке (Перу, Эквадоре и Колумбии), возбудителем которого является риккетсия *Bartonella bacilliformis*. Риккетсия обнаруживается в эритроцитах крови и клетках лимфоидной ткани, передается человеку через москитов.

Билирубин – желчный пигмент, продукт распада эритроцитов, существующий в двух формах: прямой (конъюгированный) и непрямой (неконъюгированный). При сохранном билирубиновом обмене уровень общего билирубина не превышает 17 мкмоль/л (критерий ВОЗ), на долю прямого билирубина приходится 10% от уровня общего, непрямой – 90%.

Болезнь Вильсона-Коновалова (имеет синонимы: болезнь Вильсона, гепатocereбральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вестфал-Вильсона-Коновалова) – врожденное нарушение метаболизма меди, обусловленное недостаточностью одного из ферментов печени, приводящее к отложению меди во многих тканях организма, в том числе и роговице глаз.

Болезнь Гоше – наследственное заболевание, относится к лизосомным болезням, развивается в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, приводящей к накоплению глюкоцереброзида в тканях (селезенка, почки, легкие, ЦНС, костный мозг).

Болезнь Кароли – врожденная аномалия развития внутрипеченочных отделов билиарного тракта. Характеризуется сегментарной дилатацией («мешотчатым» расширением) внутрипеченочных желчных протоков, способствующей образованию желчных камней, холестазу, холангиту.

Болезнь Нимана-Пика – врожденная лизосомная болезнь накопления липидов с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе заболевания лежит дефицит фермента кислой сфингомиелиназы.

Болезнь Сандхофа – врожденная лизосомная болезнь накопления гликолипидов, относится к ганглиозидозам, связана с дефицитом фермента гексозаминидазы А.

Внепеченочный холестаз – нарушение оттока желчи вследствие обструкции желчевыводящих путей, расположенных ниже общего печеночного протока.

Внутрипеченочный холестаз – нарушение оттока желчи, обусловленное обструкцией желчевыводящих путей, расположенных выше общего печеночного протока.

Галактоземия – наследственное заболевание, обусловленное дефицитом фермента галактоза-1-фосфат-уридилтрансферазы, принимающего участие в превращении галактозы в глюкозу.

γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – фермент, участвующий в обмене аминокислот; является маркером холестаза.

Ганглиозидозы – группа заболеваний, обусловленных нарушением катаболизма и накоплением в различных органах и тканях ганглиозидов – сложных гликолипидов, углеводная часть молекулы которых содержит остаток сиаловой кислоты. В основе их развития лежит метаболический дефект расщепления ганглиозидов в результате недостаточности специфических лизосомальных гидролаз.

Гемохроматоз – заболевание, характеризующееся избыточным отложением железа в печени и других органах.

Гемофагоцитарный синдром (или синдром активации макрофагов) – тяжелое жизнеугрожающее заболевание, характеризуется преобладанием гемофагоцитоза и развитием выраженной воспалительной реакции.

Гепатит – острое или хроническое диффузное воспалительное заболевание печени различной этиологии.

Гепаторенальный синдром – патологическое состояние, проявляющееся тяжелым поражением печени и нарушением функции почек вплоть до тяжелой почечной недостаточности.

Гидатидоз – паразитарное заболевание, развивающееся в результате присутствия в печени, легких или головном мозге человека гидатидных кист, образованных личинками вида *Echinococcus multilocularis*.

Гипербилирубинемия Криглера-Найяра – врожденная наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия, связанная с дефицитом фермента глюкуронидазы, участвующего в конъюгации билирубина. Характеризуется выраженной желтухой и тяжелым поражением нервной системы. Тип наследования – аутосомно-рецессивный, с равной частотой встречается у мальчиков и девочек.

Гиперспленизм – увеличение селезенки, сопровождающееся уменьшением числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови в результате их разрушения.

Дефицит α-1-антитрипсина – редкое заболевание, наследуется по аутосомно-доминантному типу, связано с дефицитом белка α-1-антитрипсина, ингибирующего трипсин и другие виды протеаз (эластаз).

Желтуха – изменение цвета кожных покровов; визуально желтуха определяется при повышении уровня билирубина в крови выше 50 мкмоль/л; в раннем неонатальном периоде визуально желтуха определяется при повышении уровня билирубина более 80 мкмоль/л из-за гиперемии кожного покрова.

Желчные кислоты – образуются из холестерина, подразделяются на первичные (холевая и хенодезоксихолевая), вторичные (дезоксихолевая и литохолевая) и третичные (урсодезоксихолевая).

Желчь – сложный водный раствор органических и неорганических веществ с осмотическими свойствами, близкими к плазме, образующийся в билиарном тракте.

Кольцо Кайзера–Флейшнера – наличие желтовато-зеленой или зеленовато-коричневой пигментации по периферии роговицы.

Конъюгированные желчные кислоты – желчные кислоты, связанные с таурином и глицином.

Ксантелазмы (разновидность ксантом) – плоские мягкие образования желтого цвета, располагающиеся в коже век.

Ксантомы – скопления ксантомных клеток (макрофагов, нагруженных липидами) в коже и других тканях в виде пятен, бляшек, узлов и инфильтратов.

Мукополисахаридозы – врожденные лизосомные болезни накопления гликозаминогликанов.

Портальная гипертензия – увеличение давления в портальной (воротной) вене, обусловленное обструкцией внутри- или внепеченочных сосудов, относящихся к системе воротной вены, сопровождается увеличением селезенки, асцитом, варикозным расширением вен пищевода, желудка и кровотечением из них, геморроем.

Серповидноклеточная анемия – наследственная гемоглобинопатия, связанная с нарушением строения гемоглобина.

Синдром Алажиля – генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, в основе которого лежит гипоплазия желчевыводящих путей (дуктулопатия).

Синдром Багда-Киари – тромбоз внутрипеченочных вен, клинически проявляющийся тромбоцитозом, лихорадкой, абдоминальными болями и признаками острого тяжелого гепатита. При ультразвуковом исследовании кроме гепатомегалии выявляется нарушение кровотока по внутрипеченочным венам, дилатация портальной вены, асцит и спленомегалия. Возможна частичная обструкция нижней полой вены.

Синдром Жильбера (или негемолитическая семейная желтуха) – характеризуется умеренным интермиттирующим повышением содержания неконъюгированного (непрямого) билирубина в крови, имеет аутосомно-доминантный тип наследования и связана с нарушением конъюгации непрямого билирубина в гепатоцитах.

Синдром Зеллвегера (встречается также написание («синдром Целлвейгера») – редкое наследственное заболевание из группы пероксисомных болезней. Относится к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. Отличается выраженной неврологической симптоматикой и манифестацией на первом году жизни. Имеет неблагоприятный прогноз. Кроме гепатомегалии и раннего развития цирроза, возможны поликистоз почек и пороки сердца.

Синдром Калька – появление гипербилирубинемии за счет свободного, неконъюгированного билирубина после перенесенного вирусного гепатита. По клинической картине не отличается от синдрома Жильбера, но имеет четкую связь с перенесенным гепатитом. Уровень непрямого билирубина при синдроме Калька редко превышает 50 мкмоль/л.

Синдром Стампа (в русском варианте – синдром Крампи) – название происходит от английского слова «stamp» (судорога, спазм); синдром характеризуется периодическим появлением судорог в икроножных мышцах, чаще в ночное время. Причиной судорог может быть корешковый синдром (при грыжах межпозвонковых дисков), нарушение электролитного обмена (магния), врожденные нарушения метаболизма (например, при болезни Вильсона-Коновалова)

Синдром Люси-Дрисколл (Lucy-Driscoll syndrome) – преходящая семейная непрямая гипербилирубинемия, возникающая в первые дни жизни ребенка и продолжающаяся в течение первого месяца жизни. Связана с транзиторным дефицитом фермента глюкуронилтрансферазы. Наследуется от матери.

Синдром Фанкони-Биккеля (Fanconi-Bickel syndrome) – редкий вариант болезни накопления гликогена; характеризуется гепатомегалией, ренальным тубулярным ацидозом и задержкой развития.

Талассемия (известна также как анемия Кули) – наследственная анемия, при которой происходит нарушение синтеза полипептидных цепей гемоглобина. Характеризуется появлением измененных (мишеневидных) эритроцитов. В зависимости от поражения полипептидных цепей, выделяют α , β , γ , δ и β - δ варианты талассемии.

Телеангиэктазия – стойкое расширение капилляров кожи.

Тирозинемия – наследственное заболевание, характеризующееся дефицитом ферментов, катализирующих деградацию аминокислоты тирозина. Имеется 3 типа. Самым тяжелым является первый тип тирозинемии. Заболевание проявляется развитием прогрессирующей печеночной недостаточности, гипофосфатемического рахита, нефрокальцинозом и почечной недостаточностью.

Фруктоземия (непереносимость фруктозы) – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором имеет место отсутствие или снижение активности фермента фруктоза-1-фосфаталядозы в печени, почках, слизистой кишечника с поражением печени, почек, ЦНС.

Фукозидоз – генетически детерминированное заболевание, относится к болезням накопления и связано с дефицитом фермента α -L-фукозидазы. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Холангит – воспаление желчных протоков, чаще при их обструкции конкрементами.

Холелитиаз (желчнокаменная болезнь) – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся образованием камней в билиарном тракте: желчном пузыре (холецистолитиаз) и протоках (холедохолитиаз).

Холестаз – застой желчи в желчевыводящих путях вследствие обструкции на каком-либо участке билиарного тракта (от гепатоцита до Фатерова соска).

Холестерин – предшественник желчных кислот и стероидных гормонов.

Холецистит – воспаление желчного пузыря.

Цирроз печени – конечная стадия всех хронических заболеваний печени, которая характеризуется диффузным фиброзом с формированием узлов регенерации.

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография – комбинированное рентгеноэндоскопическое исследование, при котором через эндоскоп под контролем зрения в большой дуоденальный сосочек вводят тонкий катетер (т.е. проводят канюлизацию), а через него – рентгеноконтрастный раствор.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Баранов А.А. Атлас редких болезней / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 304 с., ил.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / ред. В.Т. Ивашкин. – 2-е изд. – М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2005. – 536 с.: ил.
3. Врожденные и наследственные заболевания / ред. П.В. Новиков. – М.: Династия, 2007. – 542 с.
4. Инфекционные болезни у детей / ред. Д. Марри; пер с англ. Н.И.Ивановой и соавт. – М.: Практика, 2006. – 928 с.: ил.
5. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / ред. В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 96 с.
6. Лукьянченко А.Б. Современная тактика распознавания новообразований печени / А.Б. Лукьянченко, Б.М. Медведев. – М.: Практическая медицина, 2015. – 184 с., ил.
7. Максимов В.А. Редкие болезни, клинические синдромы и симптомы заболеваний органов пищеварения: монография / В.А. Максимов, К.К. Далидович, А.М. Федорук, А.Л. Чернышев, В.А. Неронов. – М.: ИТ «АдамантЪ», 2007. – 384 с., ил.
8. Пыков М.И. Детская ультразвуковая диагностика. Учебник в 2-х томах. Том 1. Гастроэнтерология / М.И. Пыков. – М.: Видар-М, 2014. – 256 с., ил.
9. Тимченко В.Н. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций (справочник) / Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б.. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 384 с.: ил.
10. Урсова Н.И. Жировая дистрофия печени // Лечащий врач. – 2010. – №1. – с. 14–17
11. Чучалин А.Г. Энциклопедия редких болезней / А.Г. Чучалин. – М.: Литтерра, 2014. – 672 с., ил.
12. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Шерлок Ш., Дули Дж.; пер с англ. – М.: ГЭОТАР, 1999. – 860 с.
13. Шифф Ю.Р. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. Болезни печени по Шиффу / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей; пер с англ., науч. ред. В.Т. Ивашкин, С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, М.В. Маевская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 592 с., ил.
14. Al Salhi M.S., Al Gahtani F.H., Devanesan S. Spectral detection of thalassemia: a preliminary study // J Biomed Sci. – 2014 Mar. – №29. – p. 21-26.

15. Araten D.J., Iori A.P., Brown K., Torelli G.F. et al. Selective splenic artery embolization for the treatment of thrombocytopenia and hypersplenism in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // J Hematol Oncol. – 2014 Mar. – №27. – p. 7-27.
16. Bandyopadhyay S., Bandyopadhyay D. Acute Budd-Chiari syndrome as an initial presentation of acute promyelocytic leukemia // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2010. – 6(4). – p. 567-569
17. Bezerra J.A., Spino C., Magee J.C. et al. Use of Corticosteroids After Hepatopertoenterostomy for Bile Drainage in Infants With Biliary Atresia: The START Randomized Clinical Trial // JAMA. – 2014. – May 7; 311(17). – p. 1750–1759
18. Chakravorty S., Williams T.N. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance // Arch Dis Child. – 2015 Jan. – №100(1). – p. 48-53.
19. Chavez-Tapia N.C., Martinez-Salgado J., Granados J. et al. Clinical heterogeneity in autoimmune acute liver failure // World J Gastroenterol. – 2007. – March 28; 13(12). – p. 1824-1827
20. Crownover B.K., Covey C.J. Hereditary Hemochromatosis // Am Fam Physician. – 2013. – Volume 87, Number 3, February 1. – p. 183-190
21. Czaja A.J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis // World J Gastroenterol. – 2010 Feb 28. – №16(8). – p. 934-47. Review
22. Daniels D., Grytdal S. and Wasley A. Surveillance for Acute Viral Hepatitis – United States, 2007 // MMWR Serveill Summ. – 2009. – May 22 / 58(SS03). – p.1-27
23. De Bruyne R.M., Fitzpatrick E. and Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later // Hepatol Int. – 2010. – March 4(1). – p. 375–385
24. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children // Liver Transpl. – 2008. – Oct 14 Suppl 2. – p. 80-4
25. Erdogan A., Adame E.C., Yu S., Rattanakovit K., Rao S.S. Optimal Testing for Diagnosis of Fructose Intolerance: Over-dosage Leads to False Positive Intolerance Test // J Neurogastroenterol Motil. – 2014. – Oct 30;20(4). – p. 560
26. Forgie S.E. and Robinson J.E. Pediatric malignancies presenting as a possible infectious disease // BMC Infect Dis. – 2007. – №7. – p. 44
27. Gandhi V., Aggarwal P., Dhawan J. et al. Dorfman-Chanarin syndrome // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2007. – №73. – p. 36-9
28. Grech V., Mizzi J., Mangion M., Vella C. Visceral leishmaniasis in Malta—an 18 year paediatric, population based study // Arch Dis Child. – 2000. – №82. – p. 381–385
29. Hammad A.M. and Zaghloul M. Hepatitis G virus infection in Egyptian children with chronic renal failure (single centre study) // Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2009. – №8. – p. 36.
30. Huq S., Pietroni M.A., Rahman H., Alam M.T. Hereditary spherocytosis // J Health Popul Nutr. – 2010 Feb. – №28(1). – p. 107-9.
31. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2013. – №2013. – p. 605-11.
32. Kabra S.K., Bhargava S., Lodha R. Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: Clinical Profile and Follow up of 26 Children // Indian Pediatr. – 2007. – May; 44(5). – p. 333-8
33. Kaga A., Ohkubo Y., Watanabe Y. et al. Development of icterus gravis in a preterm infant with G71R UGT1A1 polymorphism // BMC Research Notes. – 2013. – №6. – p. 51

34. Kamath B.M., Yin W., Miller H. et al. Outcomes of Liver Transplantation for Patients With Alagille Syndrome: The Studies of Pediatric Liver Transplantation Experience // *Liver Transpl.* – 2012. – Aug;18(8). – p. 940-8
35. Kaplan P., Andersson H.C., Kacena K.A., Yee J.D.. The Clinical and Demographic Characteristics of Nonneuronopathic Gaucher Disease in 887 Children at Diagnosis // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2006. – №160. – p. 603-608
36. Karim A.S. Caroli's Disease // *Indian Pediatrics.* – 2004. – №41. – p. 848-850
37. Karlberg N., Jalanko H., Perheentupa J., Lipsanen-Nyman M. Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria // *J Med Genet.* – 2004. – №1. – p. 92–98.
38. Kim J.T., Hur Y.J., Park J.M. et al. Caroli's syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease in a two month old infant // *Yonsei Med J.* – 2006. – №47. – p. 131- 4.
39. Kim Y.J., Jeon J.H., Kim N.S. et al. Eosinophil-Induced Chronic Hepatitis // *J Korean Med Sci.* – 1998. – №13. – p. 219-22
40. Klevens R. Monina, Jeremy Miller J., Vonderwahl C. et al. Population-based Surveillance for Hepatitis C Virus, United States, 2006–2007 // *Emerg Infect Dis.* – 2009. – September; 15(9). – p. 1499–1502
41. Krawitt E. L. Clinical features and management of autoimmune hepatitis // *World J Gastroenterol.* – 2008. – June 7; 14(21). – p. 3301–3305
42. Kumakura S. and Murakawa Y. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Autoimmune-Associated Hemophagocytic Syndrome in Adults // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, No. 8. – p. 2297–2307
43. Li Shi-Xin, Zhang Y., Sun M. et al. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: A retrospective analysis of 20 patients // *World J Gastroenterol.* – 2008. – №14(22). – p. 3579–3582
44. Li Y., Qu Y.J., Zhong X.M. et al. Two unrelated patients with rare Crigler-Najjar syndrome type I: two novel mutations and a patient with loss of heterozygosity of UGT1A1 gene // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2014. – №15(5). – p. 474-81.
45. Liu B., Cai J., Xu Y. et al. Three-Dimensional Magnetic Resonance Cholangiopancreatography for the Diagnosis of Biliary Atresia in Infants and Neonates // *PLoS One.* – 2014. – Feb 5. – №9(2):e88268. doi: 10.1371/journal.pone.0088268. eCollection 2014
46. Lozinsky A.C., Boé C., Palmero R., Fagundes-Neto U. Fructose malabsorption in children with functional digestive disorders // *Arq Gastroenterol.* – 2013. – Jul-Sep. – №50(3):226-30
47. Lu J., Zhou Y., Lin X. et al. General epidemiological parameters of viral hepatitis A, B, C, and E in six regions of China: a cross-sectional study in 2007 // *PLoS One.* – 2009. – Dec 24;14(12). – p. e8467
48. McGovern M.M., Wasserstein M., Giugliani R. et al. A Prospective, Cross-Sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick B Disease // *Pediatrics.* – 2008 August. – №122(2). – p. e341–e349
49. Mieli-Vergani G. and Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease // *World J Gastroenterol.* – 2008 June 7. – №14(21). – p. 3360–3367(44)
50. Mohamed S., Kambal M.A., Jurayyan N.A. et al. Tyrosinemia type 1: a rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy // *BMC Research Notes.* – 2013. – №6. – p. 362
51. Moran J.R., Ghishan F.K., Halter S.A., Greene H.L. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction // *Am J Gastroenterol.* – 1983 Jun. – №78(6). – p. 374-7

52. Mosunjac M.B., Sundstrom B., and Mosunjac M.I. Unusual Presentation of Anaplastic Large Cell Lymphoma with Clinical Course Mimicking Fever of Unknown Origin and Sepsis: Autopsy Study of Five Cases // *Croat Med J.* – 2008 October. – №49(5). – p. 660–668
53. Muthusamy K., Thomas M.M., George R.E. et al. Siblings with fucosidosis // *J Pediatr Neurosci.* – 2014 May. – №9(2). – p. 156-8. doi: 10.4103/1817-1745.139331
54. Nabi F., Palaha H.K., Sekhsaria D., Chiatale A. Capillaria hepatica infestation // *Indian Pediatr.* – 2007 Oct. – №44(10). – p. 781-2
55. Norder H., Sundqvist L., Magnusson L. et al. Endemic hepatitis E in two Nordic countries // *Euro Surveill.* – 2009 May. – №14(19), pii: 19211
56. Rajab A., Straub V., McCann L.J. et al. Fatal Cardiac Arrhythmia and Long-QT Syndrome in a New Form of Congenital Generalized Lipodystrophy with Muscle Rippling (CGL4) Due to PTRF-CAVIN Mutations // *PLoS Genet.* – 2010 Mar 12. – №6(3). – p. e1000874. doi: 10.1371/journal.pgen.1000874
57. Rosen J.M., Kuntz N., Melin-Aldana H. and Bass L.M. Spasmodic Muscle Cramps and Weakness as Presenting Symptoms in Wilson Disease // *Pediatrics.* – 2013 Oct. – №132 (4. – p. e1039-42
58. Samamura R., Fernandes M., Peres L. et al. Hepatic capillariasis in children: report of 3 cases in Brazil // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1999. – №61(4). – p. 642–647
59. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // *Pediatrics.* – 2006 Oct. – №118(4). – p. 1388-93
60. Senates E., Dogan A., Senates B.E. et al. An incidental case of biliary fascioliasis mimicking cholangiocellular carcinoma // *Infez Med.* – 2014 Dec 1. – №22(4). – p. 313-6
61. Shenoy P., Zaki S.A., Shanbag P., Bhongade S. Caroli's Syndrome with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – №25(4). – p. 840-843
62. Sheth J.J., Sheth F.J., Oza N. Niemann-Pick Type C Disease // *Indian Pediatrics.* – 2008 Jun. – №45(6). – p. 505-7
63. Sobaniec-Lotowska M.E, Lebensztejn D.M. Ultrastructure of Kupffer cells and hepatocytes in the Dubin-Johnson syndrome: A case report // *World J Gastroenterol.* – 2006 February 14. – №12(6). – p. 987-989
64. Sokol R.J., Shepherd R.W., Superina R. et al. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop // *Hepatology.* – 2007. – №46(2). – p. 566–581
65. Teshale E.H., Denniston M.M., Drobeniuc J. et al. Decline in hepatitis E virus antibody prevalence in the United States from 1988-1994 to 2009-2010 // *J Infect Dis.* – 2015 Feb 1. – №211(3). – p. 366-73
66. Teshale E.H., Howard C.M., Grytdal S.P. et al. Hepatitis E Epidemic, Uganda // *Emerg Infect Dis.* – 2010 Jan. – №16(1). – p. 126-9
67. Teshale E.H., Hu D.J., Holmberg S.D. The two faces of hepatitis E virus // *Clin Infect Dis.* – 2010 Aug 1. – №51(3). – p. 328-34
68. Wasserstein M.P., Desnick R.J., Schuchman E.H. et al. The Natural History of Type B Niemann-Pick Disease: Results From a 10-Year Longitudinal Study // *Pediatrics.* – 2004 Dec. – №114(6). – p. e672-7. Epub 2004 Nov 15

69. Wilder-Smith C.H., Materna A., Wermelinger C. and Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. – №37. – p. 1074–1083
70. Wilson K., Hill R.J. The role of food intolerance in functional gastrointestinal disorders in children // *Aus Fam Physician.* – 2014 Oct. – №43(10). – p. 686-9
71. Yang J.D., Harmsen W.S., Slettedahl S.W. et al. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011 Jul. – №9(7). – p. 617-23.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.027. Epub 2011 Apr 1
72. Yun Y.M., Lee S.N. A Case Report of Sandhoff Disease // *Korean J Ophthalmol.* – 2005 Mar. – №19(1). – p. 68-72

Дополнительная

73. Анемии у детей: (Руководство для врачей) / ред. В.И. Калиничева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1983. – 360 с., ил.
74. Астафьева Н.В., Бурчик М.А., Быкова Р.Н. и соавт. Особенности течения малярийной инфекции у детей//РМЖ. – 2002. – №10,20. – с. 940-944
75. Лысенко А.Я. Гельминтозы у детей и подростков / Лысенко А.Я., Поляков В.Е. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
76. Мосягина Е.Н. Анемии детского возраста / Е.Н. Мосягина. – М.: Медицина, 1969. – 300 с.
77. Наследственные анемии и гемоглобинопатии / ред. Ю.Н. Токарев, С.Р. Холлан, Х.Ф.Корраль-Альмонте. – М.: Медицина, 1983. – 336 с., ил.
78. Справочник педиатра-эндокринолога / Под ред. М. А. Жуковского. — 1-е изд. – М.: Медицина, 1992. – С. 144-145. – 304 с.
79. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. et al. International autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // *J Hepatol.* – 1999. – №31. – p. 929-938.
80. Badiaga S., Brouqui P., Carpentier J.P. et al. Severe imported malaria: clinical presentation at the time of hospital admission and outcome in 42 cases diagnosed from 1996-2002 // *J Emerg Med.* – 2005. – №4. – p. 375-82
81. Bennett O.M., Namnyak S.S. Bone and joint manifestations of sickle cell anaemia // *J Bone Joint Surg Br.* – 1990 May. – №72(3). – p. 494-9.
82. Bonetto G., Scarpa M., Carraro S. and Baraldi E. A 3-year-old child with abdominal pain and fever // *Eur Respir J.* – 2005. – №26. – p. 974–977
83. Bottieau E., Clerinx J., Schrooten W. et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics // *Arch Intern Med.* – 2006 Aug. – №166 (15). – p. 1642-8
84. Brabin B.J., Y B.J. Ganley Y. Imported malaria in children in the UK // *Arch Dis Child.* – 1997. – №77. – p. 76-81
85. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria in multiple family members – Chicago, Illinois, 2006 // *MMWR.* – 2006 Jun 16. – №55(23). – p. 645-8

86. Choudhuri G., Somani S., Baba C. and Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease // *BMC Gastroenterology.* – 2005. – №5. – p. 27
87. Da Silva Ferreira M.E., Savoldi M., Sueli Bonato P. et al. Fungal Metabolic Model for Tyrosinemia Type 3: Molecular Characterization of a Gene Encoding a 4-Hydroxy-Phenyl Pyruvate Dioxygenase from *Aspergillus nidulans* // *Eucariot Cell.* – 2006 Aug. – p. 1441–1445
88. Dong G., Liang L., Zou C. Congenital Generalized Lipodystrophy in a 4-year-old Chinese Girl // *Indian Pediatr.* – 2005 Oct. – №42(10). – p. 1036-8
89. El-Knoby T., Galal N., Fenwick A. et al. The epidemiology of schistosomiasis in Egypt: summary findings in nine governorates // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – №62(2)S. – p. 88–99
90. Fabris L., Cadamuro M., Guido M. et al. Analysis of Liver Repair Mechanisms in Alagille Syndrome and Biliary Atresia Reveals a Role for Notch Signaling // *Am J Pathol.* – 2007. – Aug;171(2). – p. 641-53
91. Francois J. and Hers H.G. The control of glycogen metabolism in yeast 2. A kinetic study of the two forms of glycogen synthase and of glycogen phosphorylase and an investigation of their interconversion in a cell-free extract // *Eur. J. Biochem.* – 1988. – №174. – p. 561 - 567
92. Fretzayas A.M., Garoufi A.I., Moutsouris C.X. and Karpathios T.E. Cholescintigraphy in the Diagnosis of Rotor Syndrome // *J Nucl Med.* – 1994. – №35. – p. 1048-1050
93. Hurt C, Tamarro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses // *Am J Med.* – 2007 Oct. – №120(10). – p. 911.e1-8
94. Janka G.E. Hemophagocytic syndromes // *Blood Rev.* – 2007. – Sep;21(5). – p. 245-53
95. Jeong H.J., Kim C.G. Pretreatment with Ursodeoxycholic Acid (UDCA) as a Novel Pharmacological Intervention in Hepatobiliary Scintigraphy // *Yonsei Med J.* – 2005. – Jun 30; Vol. 46, №3. – p. 394-8
96. Johnson P.J., McFarlane I.G.: Meeting report: International autoimmune hepatitis group // *Hepatology.* – 1993. – №18. – p. 998-1005
97. Kalk H. Posthepatic hyperbilirubinemia // *Gastroenterologia.* – 1955. – №84(4). – p. 207-25
98. Kalk H., Schmidt E., Schmidt F.W., Wildhirt E. Post-hepatitis hyperbilirubinemia. Enzyme activity in the human liver // *V. Klin Wochenschr.* – 1958 Jul 15. – №36(14). – p. 657-60
99. Kalk H., Wildhirt E. Posthepatic hyperbilirubinemia (so-called acquired hemolytic icterus following hepatitis) // *Z Klin Med.* – 1955. – №153(4). – p. 354-87
100. Kalk H., Wildhirt E. Posthepatic hyperbilirubinemia, a frequent sequel to hepatitis // *Med Klin (Munich).* – 1955 Aug 5. – №50(31). – p. 1289-94
101. Kelly D., Skidmore S. Hepatitis C-Z: recent advances // *Arch Dis Child.* – 2002. – №86. – p. 339–343
102. Kelly D.A. Managing liver failure // *Postgrad Med J.* – 2002. – №78. – p. 660–667
103. Krawitt E. L. Autoimmune Hepatitis // *N Engl J Med.* – 2006. – Jan 5;354(1). – p. 54-66.
104. La Starza R., Specchia G., Cuneo A. et al. The hypereosinophilic syndrome: fluorescence in situ hybridization detects the del(4)(q12)-FIP1L1/PDGFRα but not genomic rearrangements of other tyrosine kinases // *Haematologica.* – 2005. – №90. – p. 596-601
105. Lachman R.H., Wight D.G., Lomas D.J. et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features // *Q J Med.* – 2000. – №93. –p. 237–244

106. Ladhani S., Aibarar R.J., Blaze M. et al. Trends in imported childhood malaria in the UK: 1999-2003 // *Arch Dis Child*. – 2006 Nov. – №91 (11). – p. 911-4. Epub 2006-Jun 28
107. Medline A., Medline N.M. Galactosemia: early structural changes in the liver // *Can Med Assoc J*. – 1972 Nov 4. – №107(9). – p. 877-8
108. Michalski J.C., Klein A. Glycoprotein lysosomal storage disorders: α - and β -mannosidosis, fucosidosis and α -N-acetylgalactosaminidase deficiency // *Biochim Biophys Acta*. – 1999 Oct 8. – №1455(2-3). – p. 69-84
109. Mishra P., Kumar M., Dixit V., Shukla V. A yellow patient with hepatomegaly // *Postgrad Med J*. – 1999 Aug. – №75(886). – p. 507-8
110. Molyneux M., Fox R. Diagnosis and treatment of malaria in Britain // *BMJ*. – 1993 May 1. – №306(6886). – p. 1175-80
111. Moraes C.T., Shanske S., Tritschler H.J., Aprille J.R. et al. mtDNA Depletion with Variable Tissue Expression: A Novel Genetic Abnormality in Mitochondrial Diseases S. *Am J Hum Genet*. 1991 Mar; №48(3). – p. 492-501.
112. Natt E., Kida K., Odievre M. et al. Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene in tyrosinemia type II // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1992 October. – Vol. 89. – p. 9297-9301
113. Nguansangiam S., Day N.P., Hien T.T. et al. A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal *Plasmodium falciparum* malaria // *Trop Med Int Health*. – 2007 Sep. – №12(9). – p. 1037-50
114. Okafor H.U., Oguonu T. Epidemiology of malaria in infancy at Enugu, Nigeria // *Niger J Clin Pract*. – 2006 Jun. – №9(1). – p. 14-7
115. Russo P. and O'Regan S. Visceral Pathology of Hereditary Tyrosinemia Type I // *Am. J. Hum. Genet*. – 1990. – №47. – p. 317-324
116. Satpathy S.K., Mohanty N., Nanda P., Samal G. Severe *falciparum* malaria // *Indian J Pediatr*. – 2004 Feb. – №71(2). – p. 133-5
117. Schmidt M.H., Sung L., Shuckett B.M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: abdominal US findings within 1 week of presentation // *Radiology*. – 2004 Mar. – №230 (3. – p. 685-9
118. Sowunmi A. Hepatomegaly in acute *falciparum* malaria in children // *Trans R Soc Trop Med Hyg*. – 1996 Sep-Oct. – №90(5). – p. 540-2
119. Stamatakis E., Primatesta P., Chinn S. et al. Overweight and obesity trends from 1974 to 2003 in English children: what is the role of socioeconomic factors? // *Arch Dis Child*. – 2005. – №90. – p. 999-1004
120. Stormon M.O., Cutz E., Furuya K. et al. A six-month-old infant with liver steatosis // *J Pediatr*. – 2004 February. – №144(2). – p. 258-263
121. Tominaga K., Kurata J.H., Chen Y.K. et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey // *Dig Dis Sci*. – 1995 Sep. – №40(9). – p. 2002-9
122. Yasawy M.I., Folsch U.R., Schmidt W.E., Schwend M. Adult hereditary fructose intolerance // *World J Gastroenterol*. – 2009. – №15(19). – p. 2412-2413
123. Zimakas P.J., Rodd C.J. Glycogen storage disease type III in Inuit children // *CMAJ*. – 2005 Feb 1. – №172(3). – p. 355-8



**ЗАХАРОВА Ирина Николаевна
ПЫКОВ Михаил Иванович
ГОРЯЙНОВА Александра Никитична
ФИЛИППОВА Елена Александровна**

**Дифференциальная диагностика гепатомегалий у детей
Учебное пособие**

Редактор.....
Подписано в печать..... Формат 60×90 1/16
Печать..... Бумага.....
Усл. печ. л. 4,23+0,5.
Тираж 500 экз.
Заказ №151158

**Российская медицинская академия последиplomного образования
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России**
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 123995
Электронный адрес www.rmapo.ru
E-mail: rmapo@rmapo.ru