

таких медиаторов, как норадреналин, ангиотензин II, вазопрессин, активация синтеза которых имеет значение в развитии ХСН [11, 14, 15]. Стойкое повышение локальной продукции NO при РКМП у детей обуславливает значимое увеличение активности матриксных металлопротеиназ [16]. Это приводит к усилению распада коллагенов и фиброзированию миокарда при одновременной активации апоптоза кардиомиоцитов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при ХСН у детей с РКМП имеются нарушения апоптоза. Ускорение апоптотической гибели кардиомиоцитов и фиброзирование при РКМП является сложным многофакторным процессом развития ХСН у таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басаргина Е. Н., Белова Н. Р., Иванов А. П., Курьянова О. О. // Детские болезни сердца и сосудов. – 2004. – № 1. – С. 82–87.
2. Беленков Ю. Н., Агманова Э. Т. // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 58–65.
3. Окунева Г. Н., Чернявский А. М., Левичева Е. Н. и др. // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 2. – С. 41–46.
4. Орлова Н. В., Наджафигур Р., Шевченко О. П. // Клини. мед. диагн. – 2006. – № 9. – С. 38–43.
5. Фолков Б. // Кардиология. – 2007. – № 10. – С. 4–11.
6. Ярилин А. А. // Пат. физиол. – 1998. – № 2. – С. 43–48.
7. Cande C., Cecconi F., Dessen P., Kroemer G. // J. Cell Sci. – 2002. – Vol. 115. – P. 4727–4734.
8. Cecconi C., Curello S., Bachetti T. et al. // Prog. Cardiovasc. – 1998. – Vol. 41, N 1. – P. 25–30.
9. Davidson S. M., Duchon M. R. // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 71, N 1. – P. 10–21.
10. Gonzalez A., Lopez B., Ravassa S. et al. // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 81, N 3. – P. 509–518.
11. Hsu D., Pearson G. // Circ. Heart Fail. – 2009. – Vol. 2. – P. 63–70.
12. Kaski J., Syrris P., Burch M. et al. // J. Heart. – 2008. – Vol. 94, N 11. – P. 1478–1484.
13. Notomi V., Thomas J. D. // J. Am. Coll. Cardiol. Img. – 2009. – N 2. – P. 717–719.
14. Pinto J., Parvatiyar M., Jones M. // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, N 4. – P. 2156–2166.
15. Radi R., Cassina A., Hodara R. // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 383. – P. 401–409.
16. Reinhardt D., Sigusch H. H., Hense J. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 1446–1450.
17. Seddon M., Shahf A. M., Casadei B. // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 75, N 2. – P. 315–326.

Поступила 16.01.12

Сведения об авторах:

Баканов Михаил Иванович, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии НИЦЗД РАМН; **Басаргина Елена Николаевна**, доктор мед. наук, проф., зав. кардиологическим отд-нием НИЦЗД РАМН; **Иванов Александр Петрович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НИЦЗД РАМН; **Гасанов Аликбер Гасанфарович**, докторант кардиологического отд-ния НИЦЗД РАМН; **Монаенкова Светлана Васильевна**, канд. мед. наук, науч. сотр. кардиологического отд-ния НИЦЗД РАМН.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.36-031.81-06:616-003.829.1]-073.432.1

Г. М. Дворяковская, С. И. Полякова, И. Е. Смирнов, И. В. Дворяковский, С. А. Ивлева

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ВТОРИЧНЫМ ГЕМОХРОМАТОЗОМ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Представлены данные ультразвукового обследования 280 детей в возрасте от 2 мес до 18 лет с хроническими диффузными заболеваниями печени, у 40% из которых был установлен синдром перегрузки железом (СПЖ). Характерным ультразвуковым признаком СПЖ являлась гепатомегалия и неоднородность паренхимы печени различной степени выраженности в зависимости от заболевания, стадии и активности процесса. На основании анализа ультразвуковых и морфологических данных выявлены качественные и количественные ультразвуковые признаки степени выраженности фиброза, что особенно важно при невозможности проведения биопсии печени. Установлены высокие темпы формирования цирроза печени у детей с болезнью Вильсона и аутоиммунным гепатитом, что связано с высоким содержанием железа в печени. Показано, что синдром перегрузки железом усугубляет течение диффузных заболеваний печени у детей.

Ключевые слова: гемохроматоз, ультразвуковая диагностика, диффузные заболевания печени, дети, синдром перегрузки железом

G. M. Dvoryakovskaya, S. I. Polyakova, I. E. Smirnov, I. V. Dvoryakovsky, S. A. Ivleva

SONOGRAPHIC DIAGNOSIS OF DIFFUSE LIVER DISEASE IN CHILDREN WITH SECONDARY HEMOCHROMATOSIS

Federal State budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, №2/62 Lomonosov avenue, Moscow, 119991, Russia

There are presented data of sonographic examination of 280 children aged from 2 months to 18 years with chronic diffuse liver diseases, in 40% of which syndrome of iron overload (SIO) was established. Hepatomegaly and heterogeneity of the liver parenchyma of varying severity depending on the disease stage and activity of the process appear to be the characteristic sonographic feature of SIO. Based on the analysis of sonographic and morphological data qualitative and quantitative sonographic signs of the degree of fibrosis have been revealed, that is especially important if it is impossible to perform liver biopsy. High rates of formation of liver cirrhosis in children with Wilson's disease and autoimmune hepatitis have been found, which is associated with an elevated content of iron in the liver. It is shown that SIO was shown to worsen the course of diffuse liver disease in children.

Key words: hemochromatosis, sonographic examination, diffuse liver disease, children, the syndrome of iron overload

Темохроматоз (ГХ) – генетически обусловленное или приобретенное заболевание из группы болезней накопления, характеризующееся нарушением обмена железа с патологически высоким его депонированием в жизненно важных органах. Выделяют первичную и вторичную формы ГХ. Первичный наследственный ГХ I типа обусловлен генетически детерминированной гиперабсорбцией пищевого железа с накоплением его в печени, поджелудочной железе, миокарде, коже, эндокринных железах и других тканях, что определяет полиорганность поражения [7, 10].

Вторичный ГХ диагностируется у 20% детей вследствие гемотрансфузий и лечения препаратами железа и у 40% пациентов с диффузными заболеваниями печени (ДЗП). Синдром перегрузки железом (СПЖ) усугубляет течение заболеваний печени, к которым железо имеет тропизм: вирусного гепатита, болезни Вильсона (БВ), цирроза печени (ЦП) и портальной гипертензии, алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов и других хронических ДЗП, особенно на стадии ЦП [7, 12].

Многочисленные работы, указывающие на более тяжелое течение различных заболеваний в условиях перегрузки железом демонстрируют актуальность и клиническую значимость проблемы [6, 7, 9, 12].

Средняя частота выявления ГХ в странах Евросоюза составляет 3 на 1000 населения. В последние годы за рубежом в обязательный протокол обследования больных с ДЗП включены три нозологические формы, требующие обязательного исключения СПЖ: БВ, α_1 -антитрипсиновая недостаточность и наследственный ГХ [7].

Болезни печени влияют на все обменные процессы в организме, в том числе и на обмен железа. В печени синтезируется большинство белков-переносчиков железа (трансферрин, ферропортин, апоферритин), белков-регуляторов (пептидгепсидин). Кроме того, печень является основным депо железа. Поэтому именно печень при перегрузке железом страдает в первую очередь, поскольку железо становится мощным эндо-

генным индуктором свободнорадикального окисления, которое ведет к разрушению клеточных мембран и гибели клеток. В результате стимулируется синтез коллагена, что способствует развитию соединительной ткани в печени, т. е. фиброза и цирроза [11].

Накопление железа проходит несколько этапов: от бессимптомного периода перегрузки железом до формирования полиорганной недостаточности [10, 13]. Клинические проявления ГХ полиморфны и неспецифичны, причем у всех больных независимо от формы ГХ выявляются патологические изменения в печени, приводящие к ее увеличению. Наиболее частыми ошибочными диагнозами при патологии печени у больных ГХ являются криптогенный и реактивный гепатит [6].

Учитывая полиморфность клинической картины у детей с хроническими ДЗП, особенно при наличии СПЖ, с диагностической и прогностической целью для выявления изменений со стороны различных органов и систем, а также сопутствующей патологии необходимо проведение ультразвукового исследования (УЗИ), которое, как правило, стоит первым в ряду визуальных диагностических методов обследования больного.

Цель исследования: определить методами УЗ-диагностики состояние органов брюшной полости у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени при перегрузке железом.

Материалы и методы

Обследованы 280 детей с хроническими ДЗП в возрасте от 2 мес до 18 лет, у 40% которых был установлен СПЖ. Основные диагнозы обследованных детей приведены в табл. 1.

У всех детей диагноз был установлен на основании результатов комплексного клиничко-лабораторного обследования. Общеклиническое и биохимическое исследования крови включали общий анализ, протеинограмму, определение билирубина и его фракций, анализ активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, церулоплазмينا. Определялись маркеры гепатитов В, С, D и аутоантитела.

Клинически при поступлении состояние детей расценивалось как средней тяжести по основному заболеванию, самочувствие удовлетворительное. Боль-

Для корреспонденции: Дворяковская Галина Михайловна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НЦЗД РАМН

Таблица 1

Размеры печени, селезенки (процент от должных величин) по данным эхографии у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени

Эхографический показатель	Хронические диффузные заболевания печени					
	БВ (n = 71)	гликогеновая болезнь (n = 34)	ХГВ (n = 27)	ХГС (n = 33)	АИГ (n = 43)	ЦП (n = 70)
Верхнежничные размеры печени:						
правой доли	19,9 ± 2,3*	(I тип) 38,5 ± 6,4* (III тип) 22,4 ± 4,2*	8,3 ± 3,6	1,9 ± 1,1	20,4 ± 1,9*	40,8 ± 4,2*
левой доли	20,8 ± 4,98*	(I) 75,6 ± 8,4* (III) 43,5 ± 6,2*	12,5 ± 4,3	8,6 ± 2,4	8,3 ± 1,2*	10,2 ± 1,6*
Продольный размер селезенки	8,9 ± 1,6*	(I) 10,2 ± 2,8 (III) 6,3 ± 1,2	6,2 ± 2,4	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,6	32,5 ± 3,3*

Примечание. * – статистическая значимость различий при сравнении с нормативными данными ($p < 0,05$).

ные предъявляли жалобы на утомляемость, слабость, головные боли, носовые кровотечения и болевой абдоминальный синдром, нередко локальные пигментации. У всех детей определялась гепатомегалия различной степени выраженности. Боли в животе носили разлитой характер, без четкой локализации, не имели связи с приемом пищи. У 9 детей выявлены нарушения моторики толстой кишки в виде функциональных хронических запоров. У 17 пациентов определялось нарушение ритма сердца. Физическое развитие характеризовалось как среднее или ниже среднего.

С 2008 г. в стандарты оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с ЦП и гепатитами включены параметры обмена железа с последующим при необходимости молекулярно-генетическим исследованием наследственного ГХ. Большое значение придается наследственному анамнезу, который нередко является ключом в своевременной диагностике, позволяет оценить индивидуальный риск ГХ.

Исследование обмена железа включало общепринятый набор параметров и осуществлялось на аппарате SYNCHRON CX-4-Pro.

Определяли содержание ферритина как главный показатель запасов железа в организме и уровни трансферрина – железотранспортного белка – в сыворотке крови, а также железо сыворотки, общую железосвязывающую способность сыворотки и степень насыщения трансферрина железом. Значимыми диагностическими признаками перегрузки железом и формирования ГХ у детей считали повышенное содержание ферритина в крови более 100 нг/мл, сочетающееся с увеличенной более 40% сатурацией трансферрина и снижением уровня трансферрина менее 200 мг/дл.

Для оценки активности фиброобразования у детей с ДЗП, угрожаемых по формированию ЦП, исследовали содержание матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) их отношения с тканевым ингибитором в сыворотке крови (ТИМП-1).

Для исключения наследственного ГХ как причины гиперабсорбции железа у 214 детей с ДЗП проведено молекулярно-генетическое исследование [7]. Обнаружены мутации наследственного ГХ у больных с гликогеновой болезнью, БВ α_1 -антитрипсиновой недостаточностью. Мутации наследственного ГХ представляют большую опасность у больных с заболеваниями печени, усугубляя их течение и ускоряя прогрессирование ЦП. Наличие двух мутантных аллелей в гене является основанием для диагностики клинического СПЖ.

Всем детям проводилось УЗИ органов брюшной полости и доплерографическое исследование (ДГ) кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола. Обследование проводилось с помощью ультразвукового аппарата Logiq 9 (GE HC, США) и Toshiba Aplio XG V4 с использованием конвексного датчика с частотами 6,0–8,0 МГц и линейного датчика с частотами 10,0–14,0 МГц по общепринятой методике. Основными критериями оценки кровотока являлись средняя линейная и объемная скорости кровотока по воротной и селезеночной венам, индекс резистентности (ИР) в общей печеночной и селезеночной артериях. Функция количественной оценки структуры печени и степени выраженности фиброза

(ASQ) включала три метода анализа: построение гистограммы, цветовое кодирование и сравнительный анализ с определением индекса плотности.

Результаты УЗИ сравнивались с данными пункционной биопсии печени, которая была выполнена у 80 из 280 детей. Степень активности патологического процесса в биоптате печени определялась по индексу гистологической активности (ИГА) Кноделя [4]. Отдельно учитывалась выраженность фиброза и цирротических изменений. Важным моментом являлось определение количества железа в ткани печени для оценки риска прогрессирования ЦП. Уровень железа в биоптатах выше 70 мкг на 1 г нативной печени считали патологическим [7].

Полученные результаты УЗИ обрабатывались стандартными статистическими методами с вычислением процентных отличий фактических УЗ-параметров от их должных возрастных значений [8]. Достоверность различий средних значений оценивалась с помощью расчета критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным УЗИ органов брюшной полости, у 86 пациентов отмечались различные варианты деформаций желчного пузыря. У 28 детей в просвете желчного пузыря определялись «взвесь» или «осадок»; у 9 из 71 ребенка с БВ имели место конкременты. Увеличение или уменьшение размеров желчного пузыря, как правило, по клиническим данным соответствовало дискинезии желчевыводящих путей. Уплотнение или утолщение стенок желчного пузыря (до 2 мм) наблюдалось у 36 пациентов старшего возраста, что характерно для возрастной нормы.

У 96 обследованных нами детей натошак были выявлены ультразвуковые признаки гастроуденита, которые проявлялись наличием жидкостного содержимого в желудке и двенадцатиперстной кишке с нарушением слоистости стенки привратника и утолщением стенки до 6 мм и выше. По данным эзофагогастроуденоскопии был подтвержден диагноз гастроуденита; у 2 детей была выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 17 – дуоденогастральный рефлюкс и у 7 – рефлюкс-эзофагит.

Диффузное увеличение поджелудочной железы или увеличение одного из ее отделов – головки или чаще хвоста – наблюдалось у 76 детей с ДЗП. Эхогенность паренхимы при этом у 42 пациентов была повышенной или в пределах нормы, эхоструктура однородная или неоднородная. Клинико-лабораторных подтверждений панкреатита не отмечалось. Эти изменения рассматривались как вторичные изменения поджелудочной железы и не являлись специфическими, т. е. связанными с СПЖ [4, 5].

Характерным клиническим симптомом у всех детей с ДЗП являлась гепатомегалия. Однако в зависимости от заболевания и активности процесса отмечались особенности в линейных размерах печени и эхографической картине ее паренхимы. Наиболее выраженная гепатомегалия, по данным УЗИ (см. табл. 1), наблюдалась у детей с I и III типами гликогеновой

болезни (ГБ). Паренхима печени характеризовалась гиперэхогенностью и мелкоочаговой диффузной неоднородностью с ослаблением ультразвука от 1/3 до 1/2 в дистальных отделах печени у 76,7% пациентов. Рисунок печеночных вен был обеднен. У 6 детей определялись УЗ-признаки минимально выраженного фиброза, (равномерно утолщенные гиперэхогенные тяжи по ходу ветвей воротной вены), у 8 пациентов – УЗ-признаки выраженного фиброза (неравномерно утолщенные гиперэхогенные тяжи по ходу ветвей воротной вены) [3]. У больных с VI и IX типами ГБ наблюдалась среднеочаговая диффузная неоднородность паренхимы печени, у половины больных отмечалось ослабление ультразвука в ее дистальных отделах. УЗ-признаки минимально выраженного фиброза выявлялись у 3 пациентов, выраженного фиброза – у 3 больных. Данные эхографии соответствовали данным морфологического исследования: равномерное распределение гликогена по всей клетке печени при I, III типах ГБ и глыбчатое – при VI, IX типах.

У детей с ГБ прослеживалась тенденция увеличения степени насыщения трансферрина железом с возрастом при отсутствии СПЖ, что, вероятно, связано с заполнением гепатоцитов гликогеном и жиром

и уменьшением возможностей для утилизации депонированного железа.

У всех обследованных детей с хроническим гепатитом (ХГ) В (ХГВ) на стадии ХГ, по данным УЗИ, отмечалось умеренное увеличение обеих долей печени. На фоне диффузной неоднородности паренхимы у 7 детей имели место УЗ-признаки минимально выраженного фиброза и у 8 пациентов – выраженного фиброза, что соответствовало гистологическим данным.

Увеличение печени у детей с ХГС на стадии ХГ было минимальным (см. табл. 1). Отмечалось два типа УЗ-изменений паренхимы печени, которые соответствовали двум типам дистрофии гепатоцитов по морфологическим исследованиям: мелкоочаговая диффузная неоднородность паренхимы – преобладание жировой дистрофии (75% больных); среднеочаговая – преобладание гидropической дистрофии (25% больных). У 13 больных имел место минимально выраженный фиброз и у 11 больных – выраженный фиброз. Наличие лимфоузлов в области ворот печени указывало на хронизацию процесса.

При аутоиммунном гепатите (АИГ) на стадии ХГ преобладало увеличение правой доли печени (см. табл. 1). Контур печени был неровный за счет тяжей

Таблица 2

Индекс плотности при хронических диффузных заболеваниях печени ($M \pm m$)

Хронические диффузные заболевания печени	Выраженность фиброза по ИГА			
	отсутствие фиброза (0 баллов)	минимальный фиброз (1 балл)	выраженный фиброз (3 балла)	ЦП (4 балла)
ХГВ ($n = 27$)	($n = 3$)	$1,17 \pm 0,2$ ($n = 7$)	$1,78 \pm 0,01^*$ ($n = 8$)	$2,53 \pm 0,02^{\#}$ ($n = 9$)
ХГС ($n = 33$)	($n = 5$)	$1,16 \pm 0,03$ ($n = 13$)	$1,56 \pm 0,2^*$ ($n = 11$)	$2,59 \pm 0,08^{\#}$ ($n = 4$)
АИГ ($n = 43$)	($n = 0$)	$1,23 \pm 0,01$ ($n = 9$)	$1,88 \pm 0,16^*$ ($n = 15$)	$2,57 \pm 0,04^{\#}$ ($n = 19$)
Болезнь Вильсона–Коновалова ($n = 71$)	($n = 8$)	$1,17 \pm 0,02$ ($n = 14$)	$1,95 \pm 0,09^*$ ($n = 27$)	$2,92 \pm 0,05^{\#}$ ($n = 22$)
Гликогеновая болезнь ($n = 34$)	($n = 7$)	$1,21 \pm 0,04$ ($n = 9$)	$1,92 \pm 0,11^*$ ($n = 11$)	$2,20 \pm 0,03^{\#}$ ($n = 7$)

Примечание. При отсутствии фиброза индекс плотности составлял $0,99 \pm 0,01$; * – статистическая значимость различий при сравнении индекса плотности при минимально выраженном фиброзе и выраженном фиброзе; $\#$ – статистическая значимость различий при сравнении индекса плотности при выраженном фиброзе и ЦП.

Таблица 3

ДП-показатели у детей с хроническими заболеваниями печени в зависимости от выраженности фиброза по ИГА (процент от должных величин)

Исследованный параметр	Выраженность фиброза по ИГА			
	отсутствие (0 баллов) ($n = 4$)	минимально выраженный (1 балл) ($n = 14$)	выраженный (3 балла) ($n = 16$)	ЦП (4 балла) ($n = 46$)
Объемный кровоток:				
по воротной вене	$0,8 \pm 0,4$	$12,5 \pm 3,2^*$	$32,6 \pm 4,1^*$	$52,9 \pm 5,4^*$
по селезеночной вене	$0,9 \pm 0,3$	$10,2 \pm 2,8$	$19,8 \pm 4,4^*$	$30,3 \pm 3,6^*$
ИР:				
в общей печеночной артерии	$0,8 \pm 0,2$	$10,6 \pm 2,6^*$	$15,6 \pm 2,6^*$	$28,1 \pm 1,9^*$
в селезеночной артерии	$0,6 \pm 0,2$	$6,6 \pm 2,2$	$20,5 \pm 2,2^*$	$49,5 \pm 3,6^*$

Примечание. * – статистическая значимость различий при сравнении с нормативными данными ($p < 0,05$).

по ходу межсегментарных перегородок. Гиперэхогенная паренхима печени характеризовалась выраженной «тяжистостью» печеночного рисунка. Биоптатов печени без признаков фиброза при АИГ не было: у 9 пациентов – минимально выраженный фиброз и у 15 – выраженный фиброз.

У детей с БВ на стадии ХГ отмечалось умеренное увеличение обеих долей печени (см. табл. 1). Определялась однотипность неоднородности паренхимы печени и селезенки за счет наличия множественных гипозоногенных участков неправильной формы с размытым контуром, размер которых был в пределах 6–10 мм. УЗ-признаки минимально выраженного фиброза имели место у 14 детей, выраженного фиброза – у 27 больных. По морфологическим данным при БВ характерно сочетание минимального уровня воспалительных изменений с высоким уровнем фибротических перестроек, а содержание железа и меди в биоптатах значительно выше, чем при других ДЗП.

Индекс плотности по данным ASQ (табл. 2) при минимально выраженном фиброзе составил от $1,16 \pm 0,03$ при ХГС до $1,23 \pm 0,01$ при АИГ.

При выраженном фиброзе минимальное значение индекса плотности определялось при ХГС ($1,56 \pm 0,2$) и максимальное – при БВ ($1,95 \pm 0,09$).

Как было показано в наших предыдущих публикациях [2], ДГ-данные находятся в прямой зависимости от такого стабильного морфологического признака, как степень фибрирования. Как видно из табл. 3, наиболее выраженное повышение линейной скорости кровотока и как следствие увеличение объемного кровотока наблюдалось у детей с тяжелым фиброзом по сравнению с пациентами с минимально выраженным фиброзом.

Такая же зависимость выявлялась и относительно ИР по общей печеночной и селезеночной артериям. Следует отметить, что максимальное отклонение от нормы в сторону увеличения ДГ-показателей, а следовательно и степени выраженности фиброза, наблюдалось у детей с БВ.

У всех пациентов на стадии ЦП независимо от исходного заболевания по данным УЗИ отмечалось достоверное увеличение размеров печени по сравнению с нормой (см. табл. 1). На фоне «тяжистости» печеночного рисунка за счет фиброза определялись изоэхогенные узлы различных размеров (6–20 мм) однородной структуры. Визуализировались единичные печеночные вены, вертикально направленные, с неровным контуром. Определялось достоверное увеличение продольного размера селезенки по сравнению с возрастными нормами, диффузная неоднородность ее паренхимы и множественные внутриорганные ветви селезеночной вены с гиперэхогенными стенками. Расширение диаметра ствола воротной вены в среднем составило 15%, селезеночной вены – 20% по сравнению с нормой. Морфологически ЦП был подтвержден у всех детей, которым проводилась пункционная биопсия печени. Гистологически определялись признаки фиброза и ЦП по типу мелкоузлового или анулярного цирроза и повышению концентрации железа.

Индекс плотности, по данным ASQ у детей с ЦП в среднем составил от $2,20 \pm 0,03$ при ГБ до максимальных значений $2,92 \pm 0,05$ при БВ (см. табл. 2).

По данным ДГ наблюдалось увеличение объемного кровотока по сосудам портальной системы за счет расширения диаметра воротной и селезеночной вен на фоне снижения средней линейной скорости кровотока. ИР в общей печеночной и селезеночной артерии был увеличен (см. табл. 2). Изменение ДГ-показателей, реканализация пупочной вены с кровотоком, варикоз сосудов стенки желчного пузыря и желудка указывали на УЗ-признаки портальной гипертензии.

Полученные данные свидетельствовали о неблагоприятном прогрессирующем течении БВ у детей с высокими темпами формирования ЦП к подростковому возрасту, что в наших предыдущих работах мы связывали с накоплением меди в печени [1]. Однако результаты данного исследования параметров обмена железа свидетельствовали о накоплении не только меди, но и железа в печени при БВ, которое играет не меньшую роль в прогрессировании ЦП. Содержание железа в биоптатах печени при БВ в 3 раза выше, чем при ЦП другой этиологии, и выявляется в высоких концентрациях у 87% обследованных детей, хотя лабораторные признаки перегрузки железом отмечаются лишь у 18% больных [7]. Нарушение белково-синтетической функции печени проявлялось низкой экспрессией трансферрина, что приводит к циркуляции и депонированию несвязанного железа, более токсичного по сравнению со связанным. Максимальные показатели степени насыщения трансферрина железом у детей с СПЖ определялись при БВ ($M \pm m = 56,19 \pm 1,90\%$) с диапазоном от 46,5 до 63,5% и ЦП ($M \pm m = 67,48 \pm 8,87\%$) с диапазоном от 40 до 98,7% (норма 20–40%). У детей с БВ и АИГ данные ферритина в 1,5–2 раза превышали среднегеометрические для данного возраста и пола. Наименьший уровень ферритина выявлен у детей с ГБ, что объясняется, во-первых, самым юным возрастом детей с этим заболеванием, а во-вторых, отсутствием воспалительного компонента при этой болезни накопления, что не приводит к экспрессии апоферритина.

Отклонения от нормы содержания железа были пропорциональны выраженности фиброза и ЦП. У детей с ЦП железа в биоптатах почти в 4 раза больше, чем при фиброзах. Одновременно отмечалось значительное уменьшение содержания матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) и дисбаланс их отношений с тканевым ингибитором в сыворотке крови (ТИМП-1), а следовательно, и дисбаланс фибротических и фибролитических факторов с преобладанием процессов фиброза. Изменения в системе ММП-2 и ММП-9 при перегрузке железом усугубляют и поддерживают процесс фиброгенеза у детей с ДЗП. Это может быть использовано для оценки степени фибрирования печени у детей, угрожаемых по формированию цирроза [7].

Высокое содержание железа в биоптатах печени у детей с ЦП и с фиброзом не всегда коррелирует с лабораторными показателями обмена железа. Это указывает на доклинический этап перегрузки железом и локальное увеличение содержания железа в биоптатах печени на ранней стадии, а также на исподволь текущий процесс фиброгенеза в печени.

Таким образом, качественный анализ УЗ- и морфологических данных при обследовании детей с ДЗП показал, что УЗ-признаками фиброза при серошкаль-

ном исследовании являются гиперэхогенные тяжи по ходу ветвей воротной вены, равномерно или неравномерно утолщенные, признаками ЦП – узлы на фоне «тяжистости» печеночного рисунка. Данные ДГ свидетельствуют об увеличении объемного кровотока по сосудам портальной системы по мере прогрессирования фиброза и формирования ЦП. Увеличение индекса плотности, по данным функции количественной оценки структуры печени, объективно отражает степень выраженности фиброза.

Проведенные исследования позволили уточнить некоторые механизмы развития фиброза и формирования ЦП у детей с ДЗП, связанными с СПЖ. На основании полученных данных установлено, что выявленные УЗ-признаки прогрессирующего течения с большим процентом формирования ЦП у детей с БВ (37%) и АИГ (44%) обусловлены высоким содержанием железа в печени, которое является предиктором активного фиброгенеза, что делает процесс фиброгенеза управляемым. Детям с хроническими ДЗП показано комплексное исследование показателей обмена железа и при БВ – количественное определение железа в биоптатах печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворяковская Г. М., Багаева М. Э., Дворяковский И. В. и др. // Ультразвук. и функц. диагн. – 2004. – № 3. – С. 56–62.
2. Дворяковская Г. М., Гундобина О. С., Дворяковский И. В. и др. // Ультразвук. и функц. диагн. – 2005. – № 4. – С. 46–52.
3. Дворяковская Г. М., Якушенко С. М., Дворяковский И. В. и др. // Ультразвук. и функц. диагн. – 2005. – № 1. – С. 39–48.
4. Дворяковская Г. М., Макарова С. Г., Дворяковский И. В. и др. // Ультразвук. и функц. диагн. – 2009. – № 2. – С. 75–81.
5. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006.
6. Козырева Н. В., Казакова Л. М. // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 98–101.
7. Полякова С. И. Гемохроматозы у детей: патогенез, клиника, диагностика, принципы терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011.
8. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка: Практическое руководство / Под ред. И. В. Дворяковского. – М.: Фирма Стром, 2009.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Болезни печени и желчных путей. Практическое руководство: Пер. с англ. – М.: ГЕОТАР Медиа, 1999.
10. Gasparini P. // Eur. J. Hum. Genet. – 2004. – Vol. 12. – P. 341–342.
11. Horvath G., David K. // Orv. Hetil. – 2004. – Vol. 145, N 39. – P. 1979–1984.
12. Whitfield A. J. // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51, N 1. – P. 266–269.
13. Zoller H. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, N 10. – P. 945–958.

Поступила 21.02.12

Сведения об авторах:

Полякова Светлана Игоревна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. гастроэнтерологического отд-ния НЦЗД РАМН; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НЦЗД РАМН; **Дворяковский Игорь Вячеславович**, доктор мед. наук, проф., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики НЦЗД РАМН; **Ивлева Светлана Анатольевна**, врач отд-ния ультразвуковой диагностики НЦЗД РАМН.

©Т. С. ВОЗНЕСЕНСКАЯ, Т. В. СЕРГЕЕВА, 2012

УДК 616.61-021.3-053.2-036.1

Т. С. Вознесенская, Т. В. Сергеева

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ IGA-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Для изучения предикторов прогрессирования IgA-нефропатии обследованы 68 детей с IgA-нефропатией, установленной при нефробиопсии. Наблюдение продолжалось 87 мес (47,5–125,5 мес). Анализировали клинические и морфологические параметры: возраст выявления заболевания, степень гематурии, артериальную гипертензию, уровень протеинурии, отечный синдром, уровень сывороточного креатинина, выраженность мезангиальной пролиферации, процент гломерул с сегментарными склеротическими изменениями, выраженность инфильтрации интерстиция, наличие атрофии канальцев, утолщения стенок артерий. Установлено, что независимыми факторами, ускоряющими прогрессирование IgA-нефропатии у детей в регрессионной модели Кокса, являются возраст дебюта заболевания старше 10 лет, уровень протеинурии более 1 г/сут и наличие атрофии канальцев по данным гистологического исследования почечной ткани.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, хроническая болезнь почек, дети

T. S. Voznesenskaya, T. V. Sergeeva

THE COURSE AND RISK FACTORS FOR PROGRESSION OF IDIOPATHIC IGA NEPHROPATHY IN CHILDREN

Federal State budgetary Institution “Scientific Centre of Child Healthcare” of the Russian Academy of Medical Sciences, №2/62 Lomonosov avenue, Moscow, 119991

To study the predictors of progression of IgA nephropathy in childhood 68 children with IgA nephropathy established in kidney biopsy were examined. The observation lasted for 87 months [47,5–125,5 months]. The clinical and morphological parameters: the age of detection of the disease, the degree of hematuria, hypertension, proteinuria levels, edematous syndrome, serum creatinine, severity of mesangial proliferation, the percentage of glomeruli with segmental sclerotic changes, the severity of interstitial infiltration, the presence of atrophy of the tubules, thickening of the artery walls have been analyzed. The independent factors accelerating the progression of IgA nephropathy in children in the Cox's regression model were established to include the age of onset more than 10 years, the level of proteinuria higher than 1g/day and the presence of tubular atrophy according to histological examination of renal tissue.

Key words: IgA nephropathy, chronic kidney disease, children