

УДК 616.36-008.9-053.2-07-08

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Л.Н. Варначева, Е.И. Шабунина, А.Е. Лаврова, Л.В. Коркоташвили, Н.Е. Сазанова, С.А. Абрамов, Г.В. Дмитриева, Е.А. Галова, Е.Ю. Борисова, ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий»

Варначева Людмила Николаевна – e-mail: niidg@mail.ru

Повышение точности диагностики и эффективности терапии заболеваний печени вследствие врожденных нарушений углеводного обмена в детском возрасте достигается путем применения дифференциально-диагностической таблицы.

Ключевые слова: дети, врожденные болезни печени, углеводный обмен.

Improving diagnostic accuracy and effectiveness of therapy of liver disease due to congenital disorders of carbohydrate metabolism in children is achieved through the use of differential diagnostic table.

Key words: children, congenital liver disease, carbohydrate metabolism.

Введение

Причиной хронических заболеваний печени у детей могут быть врожденные нарушения обмена веществ. Среди них в клинической практике чаще встречаются нарушения углеводного обмена: гликогенозы, наследственная непереносимость фруктозы, реже – дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы, при которых дефицит ферментов, участвующих в процессах синтеза, распада гликогена и неоглюкогенеза, приводит к избыточному накоплению гликогена или жира в печени [1, 2, 3, 4, 5]. Хотя патогенетические механизмы и принципы диетотерапии данной группы заболеваний различаются между собой, в их клинической картине много общего.

Краткая характеристика перечисленных выше заболеваний.

Гликогенозы печени I, III, IV, VI, IX типов. Избыточное накопление гликогена в печени, обусловленное нарушением процессов его синтеза или распада вследствие дефицита соответствующих ферментов, проявляется в раннем детстве увеличением печени до значительных размеров и метаболическими сдвигами: гипогликемией, повышением концентрации молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислоты, нарушениями энергетического цикла [4, 6]. В биоптате печени – увеличено содержание гликогена в гепатоцитах [1].

Наследственная непереносимость фруктозы (ННФ) – дефицит фрукто-1-фосфата альдозазы в печени, корковом веществе почек и кишечном эпителии, вследствие чего нарушены процессы превращений фруктозы в гликоген или включение ее в энергетический цикл. Избыточное количество фруктозо-1-фосфата действует как ингибитор глюкозо-1-фосфата внутри клетки и угнетает превращение гликогена в глюкозу, что приводит к гипогликемии, а также фруктоземии и фруктозурии. Размеры печени значительно увеличены, в биоптате – жировой гепатоз [1, 5]. Если фруктоза дается в ранние сроки, то состояние больных очень тяжелое. В дальнейшем дети сами отказываются от сладкого, что ведет к благоприятному течению ННФ.

Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы – одно из 4 основных ферментов неоглюкогенеза, поддержива-

ющего энергетические процессы в организме при голодании и при истощении запасов гликогена за счет таких источников энергии, как аланин, МК, ПВК и глицерин. При дефиците фермента эти вещества не могут превратиться в глюкозу и вызывают при употреблении их в пищу выраженную гипогликемию, повышение содержания в плазме лактата, пирувата, свободных жирных кислот, кетонов, аланина и мочевой кислоты. Дети плохо переносят грудное вскармливание. Для заболевания характерны приступы циклической рвоты с тяжелым токсикозом, гипогликемией, лактатацидозом. Переносимость глюкозы, галактозы, мальтозы не нарушена. Размеры печени увеличены, но менее, чем при гликогенозах и ННФ, определяется жировая инфильтрация печени и снижение содержания гликогена в гепатоцитах [5, 6].

Цель настоящего исследования: совершенствование методов диагностики и лечения метаболических заболеваний печени у детей.

Материал и методы

Под наблюдением состояли 23 ребенка (12 мальчиков и 11 девочек), из них с гликогенозами печени – 12 человек (I тип – 6, III – 1, IV – 2, VI – 1, IX – 2 ребенка), ННФ – 7, с недостаточностью фруктозо-1,6-дифосфатазы – 4 ребенка. Заболевание было диагностировано в возрасте до 1 года у 6 детей, от 1 года до 3 лет – у 9, от 4 до 7 лет – у 6, старше 7 лет – в 2 случаях. Наблюдение за пациентами проводили в течение всего периода детства.

По стандартным унифицированным методам определяли: - на автоматическом анализаторе «ЭКСАН-Гм» (EKSAN-Gm) для измерения концентрации глюкозы в биологических жидкостях – содержание в крови глюкозы; на фотометре «КФК-3-01» – содержание в крови аланин- и аспартатами-нотрансферазы (АлАТ, АсАТ), МК и ПВК, общего холестерина (ХС), альфа-холестерина (α-ХС), триглицеридов, липопротеинов (бета-ЛП, пребета-ЛП, альфа-ЛП выделяли методом электрофореза в гидрогеле HYDRAGEL LIPO+Lp(a) K20 комплект). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: $КА = (ХС - \alpha\text{-ХС}) / \alpha\text{-ХС}$. Инструментальные методы: ультразвуковое исследование органов брюшной полости,

пункционная биопсия печени иглой Манчини с гистологическим и гистохимическим исследованием ткани печени. Заключительный этап диагностики метаболических гепатопатий – генетическое типирование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра г. Москвы.

Для оценки клинко-лабораторных показателей применяли методы статистического анализа, интегрированные в ряде прикладных программ – Statistica 6.0, Excel для Windows XP. Для сравнения показателей рассчитывали t-критерий Стьюдента, среднее значение (M), ошибку средней величины (m), критерий χ^2 -квadrat Пирсона (χ^2) с поправкой Йетса (χ^2 Yates) в случаях с малыми числами. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, что принято в биологии и медицине.

Результаты и их обсуждение

В таблицах 1, 2, 3 представлены клинко-лабораторные данные и результаты использованных инструментальных и молекулярно-генетических методов у детей с различными метаболическими заболеваниями печени.

Основываясь на результатах собственного клинического опыта, представленных в таблицах 1, 2, 3, и данных литературы, предлагаются дифференциально-диагностические критерии при хронических заболеваниях печени вследствие врожденных нарушений углеводного обмена у детей раннего и дошкольного возраста (таблица 4).

Проведение дифференциального диагноза врожденных метаболических заболеваний печени имеет принципиальное значение для диетических рекомендаций, причем диета назначается рано – уже на основании предположительного диагноза, положительный эффект от нее служит одним из доказательств правильного направления диагностического процесса.

Особенности диеты

Гликогенозы. Частое дробное питание с одним или двумя ночными кормлениями 7–8 раз в сутки в зависимости от тяжести гипогликемии (выше или ниже 2,0 ммоль/л). Соотношение пищевых ингредиентов Б : Ж : У = 1,0 : 0,5 : 4,0, при этом содержание белков не изменено, количество жиров уменьшено за счет углеводов – полимеров глюкозы (кукурузного или рисового крахмала), более медленно поступающих в кровоток из желудочно-кишечного тракта, в дневное время возможно подслащивать пищу глюкозой. Кормление сырым крахмалом дает хорошие результаты, начиная с 6–8-месячного возраста. Крахмал размешивают в грудном молоке или детской смеси (безлактозной при гликогенозе 1-го типа). Суточная доза крахмала составляет 1,5–2,0 грамма на 1 кг массы у детей до 2 лет, дается от 3 раз днем и 1–2 раза ночью и периодически корректируется. Фруктоза и галактоза, то есть сладости и молочные продукты, ограничивают только при гликогенозе 1-го типа. При гликогенозе III типа показано дополнительное назначение белков (мяса, рыбы). Рыба холодных морей, богатая корот-

коцепочечными жирными кислотами с их антиатерогенными свойствами, должна содержаться в рационе всех детей с гликогенозами [2, 8].

ТАБЛИЦА 1.

Результаты клинического обследования детей с метаболическими заболеваниями печени

Признаки	Гликогенозы	ННФ	Недостаточность фр-1,6-дифосфатазы	2-квадрат (P)
	N=12	N=7	N=4	
Анамнез, жалобы				
Неонатальный гепатит неуточненной этиологии	4	1	3	2-3=4,52 (P=0,04) P<0,05
Регрессия неонатального гепатита после исключения сладкого, фруктов	-	1 из 1	-	-
Аналогичные заболевания печени у родственников	3	3	2	-
Родственные браки	4	-	1	-
Плохая переносимость голода, судороги, обмороки	10	1	4	1-2=8,6 (P=0,01) 2-3=7,5 (P=0,01)
Тяжелые приступы рвоты с токсикозом	-	-	3	1-3=11,1 (P=0,01) 2-3=4,6 (P=0,03)
Непереносимость сладкого, фруктов, отвращение к ним, рвота	-	7	4	1-2=19 (P=0,01) 1-3=12 (P=0,01)
Объективные данные				
Отставание в физическом развитии	12	5	-	1-2=8,9 (P=5,2) 2-3=5,2 (P=0,01)
Значительное увеличение размеров живота	12	4	-	1-3=8,9 (P=0,01)
Значительная гепатомегалия	12	4	-	1-3=8,9 (P=0,01)
Умеренная гепатомегалия	-	3	4	1-2=6,1 (P=0,01) 1-3=16 (P=0,01)
Спленомегалия отсутствует или незначительная	9	7	4	-
ННФ – наследственная непереносимость фруктозы				
Недостаточность фр-1,6-дифосфатазы – недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы				

Примечание: ННФ – наследственная непереносимость фруктозы, Недостаточность фр-1,6-дифосфатазы – недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы.

ННФ. Резкое ограничение сладостей, фруктов.

Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы.

Принципы коррекции питания приближаются к таковым при гликогенозе 1-го типа: частое дробное кормление, дотация углеводов в виде глюкозы, кукурузного или рисового крахмала. Отличие рациона: необходимость максимально полного исключения фруктозы (сахарозы), сорбита, резкое ограничение жиров и медицинских препаратов, содержащих

глицерин, а также ограничение аминокислоты аланина, широко распространенной в природе. Относительно бедны аланином рис, перловая крупа, хлеб пшеничный, ржаной, макаронные изделия высшего сорта, молоко (исключая сухое и сгущенное), из мясных продуктов – постная свинина, из колбас – вареные сорта, из рыбопродуктов – минтай, мойва, треска; ограничиваются куриные яйца [7]. Переносимость глюкозы, галактозы, мальтозы не нарушена, они могут утилизироваться и использоваться в обменных процессах. Дети плохо переносят грудное вскармливание.

ТАБЛИЦА 2.

Показатели биохимического анализа крови у детей с метаболическими заболеваниями печени

Показатели, ед. измерения	Нормальные значения у детей	Гликогенозы I, III, IV, VI, IX типы М-тп Д.И. N=12, из них с отклонением от нормы	Наследственная непереносимость фруктозы М-тп Д.И. N=7, из них с отклонением от нормы	Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы М-тп Д.И. N=4, из них с отклонением от нормы
Глюкоза ммоль/л	3,3-5,5	2,3+0,37 0,8-4,4 2 из 12 >нормы	3,8+0,16 3,4-4,6	4,1+0,26 3,6-4,7 (во время приступа 1,7)
АлАТ мкмоль/с.л	0,026-0,190	1,6+0,26 0,51-3,13 12 из 12 >нормы	0,104+0,01 0,071-196	0,191+0,023 0,095-0,322 2 из 4 >нормы
АсАТ мкмоль/с.л	0,026-0,150	0,71+0,19 0,26-2,14 12 из 12 >нормы	0,110+0,01 0,063-0,168 2 из 7 >нормы	0,142+0,023 0,082-0,179 1 из 4 >нормы
Молочная кислота ммоль/л	0,99-1,75	3,0+0,51 1,0-4,7 6 из 7 >нормы	3,32+0,53 1,41-4,2 3 из 5 >нормы	2,8+0,92 1,08-4,89 3 из 4 >нормы
Пировиноградная кислота ммоль/л	0,03-0,11	0,253+0,01 0,199-0,309 10 из 10 >нормы	0,203+0,04 0,09-0,286 1 из 7 >нормы	0,17+0,046 0,094-0,241 3 из 3 >нормы
Общий холестерин ммоль/л	3,1-5,2	6,9+1,1 3,8-14,5 6 из 12 >нормы	4,8+0,37 3,6-6,3 2 из 7 >нормы	4,8+0,60 3,7-6,2 2 из 4 >нормы
Альфа-холестерин	>1,0	0,73+0,09 0,24-1,21 9 из 10 <нормы	2,0+0,24 1,22-2,48	1,83+0,22 1,33-2,25
К атерогенности	>3,0	10,1+2,62 2,7-28,3 8 из 10 >нормы	1,4+0,46 0,45-2,86	1,66+0,10 1,40-1,83
Триглицериды ммоль/л	<1,7	2,5+0,43 0,9-5,1 8 из 9 >нормы	1,4+0,40 0,81-2,48 1 из 4 >нормы	0,35+0,04 0,3-0,5
В-ЛП %	52,1+1,78	53,5+7,22 26,0-91,2 2 из 7 <50	32,4	39,9; 50,0
Пре-В-ЛП %	11,6+0,67	18,5+7,77 0-55,6 4 из 7 >1,3	5	20, 5
А-ЛП %	36,3+0,95	16,6+2,37 7,2-24,2	57,5	36,6; 44,8
Гипогликемия + лактатацидоз натошак		5 из 7	-	-

Примечание: жирным шрифтом выделены показатели, существенно ($p < 0,05-0,001$) отличающиеся от нормальных значений.

ННФ – наследственная непереносимость фруктозы.

Недостаточность фр-1,6-дифосфатазы – недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы.

ТАБЛИЦА 3.

Результаты инструментального и молекулярно-генетического обследования детей

Инструментальные и генетические методы диагностики	Гликогенозы N=12		Наследственная непереносимость фруктозы N=7		Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы №=4	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
УЗИ печени						
эхоструктура неравномерная, усилена	12	100	5	71	4	100
признаки гепатоза	12	100	2	28,5	4	100
Компьютерно-томографическое исследование печени						
жировой гепатоз	-	-	-	-	1	25
Морфологическое исследование биоптата печени						
проведено	6	50	3	42,8	-	-
клинический диагноз подтвержден	6	50	3	42,8	-	-
Генетический анализ						
проведен	6	50	-	-	-	-
клинический диагноз подтвержден	5	42	-	-	-	-
диагноз снят	1	8,3	-	-	-	-

ТАБЛИЦА 4.

Дифференциально-диагностические критерии при хронических заболеваниях печени вследствие врожденных нарушений углеводного обмена у детей раннего и дошкольного возраста

Общие признаки, свидетельствующие о хронической патологии печени вследствие врожденного нарушения обмена веществ у детей раннего и дошкольного возраста:		
- неонатальный гепатит неуточненной этиологии в анамнезе;		
- значительная гепатомегалия с увеличением обеих долей печени, обычно без спленомегалии;		
- синдром рвот, упорные срыгивания, непереносимость определенных видов пищи, обмороки, судороги при голодании.		
Признаки, характерные для отдельных заболеваний		
Гликогенозы печени I, III, IV, VI, IX типы	Наследственная непереносимость фруктозы	Недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы
Плохая переносимость голода	Непереносимость сладкого, фруктов	Плохая переносимость голода, сладкого, жирного и многих пищевых продуктов
Выраженное отставание в физическом развитии	Иногда незначительное отставание в физическом развитии	Не характерно отставание в физическом развитии
Значительное увеличение размеров живота и печени	В первые годы жизни возможно значительное увеличение размеров живота и печени	Незначительная гепатомегалия, которая во время приступа рвоты нарастает
Гипогликемия постоянно в первые годы жизни	Гипогликемия на первом году жизни нестойкая	Гипогликемия во время приступа рвоты
Синдром цитолиза постоянный в первые годы жизни	Редко легкий синдром цитолиза	Во время приступа рвоты постоянно, вне приступа редко легкий синдром цитолиза
Стойкое повышение в крови МК и ПВК	Часто повышение в крови МК и ПВК	Стойкое повышение в крови МК и ПВК
Гиперхолестеринемия с атерогенным сдвигом	Возможна гиперхолестеринемия, но без атерогенного сдвига	Возможна гиперхолестеринемия, но без атерогенного сдвига
Сочетание гипогликемии и лактатацидоза натошак при гликогенозе I типа	нет	нет
Увеличено содержание гликогена в гепатоцитах	Жировая инфильтрация печени	Жировая инфильтрация и снижение гликогена в гепатоцитах

Особенности медикаментозной терапии

Важное значение принадлежит препаратам метаболической направленности («Элькар», «Эссливер Форте»). Основное действующее вещество препарата «Элькар» – L-карнитин, который участвует в окислении жирных кислот и выработке энергии на клеточном уровне, способствует коррекции лактатацидоза, назначается с первых дней жизни ребенка. Эссливер Форте – комбинированный препарат, активным веществом которого являются эссенциальные фосфолипиды, витамины В1, В2, В6, никотинамид, альфа-токоферола ацетат. Препарат оказывает нормализующее действие на метаболизм липидов, белков, дезинтоксикационную функцию печени, тормозит формирование соединительной ткани в печени, назначают с 3-летнего возраста детям с гликогенозами и ННФ. При недостаточности фруктозо-1,6-дифосфатазы препарат не показан из-за входящего в его состав глицерина.

Заключение

Результаты динамического наблюдения за детьми с заболеваниями печени на фоне врожденных нарушений углеводного обмена, проводимые 1–2 раза в год, со строгим контролем за соблюдением диеты и проведением курсов терапии препаратами эссливер форте и элькар позволили

добиться значительной положительной динамики со стороны клинико-лабораторных проявлений заболевания и его течения при гликогенозах, прервать манифестацию заболевания у детей с ННФ, недостаточностью фруктозо-1,6-дифосфатазы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алажиль Д., Обьевр М. Обменные заболевания печени. // Заболевания печени и желчных путей у детей: пер. с франц. М.: Медицина, 1982. С. 486–315.
2. Болезни накопления гликогена (клиника, диагностика, лечение). Под ред. А.И. Волкова, Е.И. Шабуниной. Н. Новгород, 2008. С. 96.
3. Корзон М. Наследственные болезни обмена веществ. // Серия «Зарубежные практические руководства по медицине». № 4. Педиатрия. Под ред. Дж. Грефа. Пер. с англ. М.: Практика, 1997. С. 482–492.
4. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Врожденные нарушения обмена гликогена. / АМН СССР. М.: Медицина, 1989. 240 с.
5. Педиатрия (руководство). Болезни иммунной системы, эндокринно-обменные заболевания, детская гинекология: пер. с англ. / Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. М.: Медицина, 1989. С. 329–331.
6. Руководство по педиатрии. Болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ: пер. с англ. Под ред. Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. М.: Медицина, 1987. Сс. 398–399, 402–403, 407–427.
7. Титов В.Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипотеишемий (биологические основы). М.: ИД «Медпрактика-М», 2006. 328 с.
8. Скурихин И.М., Нечаев А.П. Все о пище с точки зрения химика: Справ. издание. М.: Высш. шк., 1991. 288 с.