

УДК 618.973.6

Л.К. Антонова^{1,2}, А.А. Иванов², С.Ю. Кольцова², Е.Л. Кривошеина¹, А.А. Рябцев²

СЛУЧАЙ АТРОФИЧЕСКОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

¹Кафедра педиатрии и неонатологии ФДПО, интернатуры и ординатуры
 ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России
²ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной»

В статье представлен случай редкой патологии печени у новорожденного ребенка, умершего в возрасте 3 дней – атрофический цирроз печени. Дан литературный обзор по циррозам печени в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, новорожденный, цирроз печени.

CASE OF ATROPHIC LIVER CYRROSIS IN THE NEWBORN INFANT

L.K. Antonova^{1,2}, A.A. Ivanov², S.U. Koltsova², E.L. Krivosheina¹, A.A. Ryabtsev²

¹Tver State medical University,
²Tver Regional Perinatal Center named after E.M. Bakunina

The article presents a case of rare liver pathology in a newborn infant who died at the age of 3 days – atrophic liver cirrhosis. A literature review on liver cirrhosis in childhood is given.

Key words: infant, newborn infant, liver cirrhosis.

Циррозы печени (ЦП) у детей являются достаточно редкой, но тяжело протекающей патологией. Долгое время главной причиной возникновения ЦП считались гепатотропные вирусы. В настоящее время показано, что этиологические факторы формирования ЦП у детей представлены целой группой соматических заболеваний, протекающих с поражением желчевыводящих путей, наследственных болезней обмена веществ, заболеваний печени аутоиммунного и сосудистого генеза и т. д.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни наиболее частой причиной ЦП являются инфекционные агенты, причем в их структуре доминирует цитомегаловирусный (CMV) цирроз (70%), вирусы гепатита имеют место более чем в четверти случаев, остальные случаи ассоциированы с вирусами Эпштейна–Барр, герпес-вирусами, энтеровирусами, реовирусами III типа, вирусам краснухи и токсоплазмами. Современные методы диагностики позволяют верифицировать инфекционную природу ЦП почти в 40% случаев.

Цитомегаловирусный ЦП у подавляющего большинства больных развивается в результате внутриутробного инфицирования, в 87% протекает в сочетании с поражением желчевыводящих путей (ЖВП). После рождения при сочетанном поражении на первый план выходит клиника атрезии ЖВП, диагноз цирроза выставляется в среднем на 3–5 месяцев жизни. Верификация CMV-этиологии происходит при обнаружении ДНК CMV методом ПЦР, анти-CMV IgM и IgG в сыворотке крови методом ИФА и позднего антигена (LA) CMV методом иммуногистохимии в ткани печени. У части детей диагностируется смешанная инфекция [1, 2].

Передача CMV плоду возможна в течение всей беременности и после родов через грудное молоко. Однако последствия раннего инфицирования плода

значительно серьезнее. При внутриутробном инфицировании характерен гематогенный путь передачи, с поражением не только плода, но и плодная часть плаценты. Иммуноглобулины М и А остаются в организме женщины в течение 6–12 недель, IgG остаются пожизненно с постепенным снижением концентрации [3]. Циррозы, вызванные гепатогенными вирусами, протекают, трансформируясь из хронического гепатита.

Среди неинфекционных поражений печени наиболее часто диагностируется аутоиммунный гепатит, при этом ЦП развивается в 15,9% случаев, чаще у девочек и в пубертатном периоде. При муковисцидозе ЦП встречается в 8,7% случаев, преимущественно у детей старше 10 лет.

Из числа болезней обмена наиболее часто ЦП встречается при болезни Вильсона (в 7,7% случаев), первые клинические проявления диагностируются у детей старше 10 лет и протекают с поражением ЦНС. Значительно реже встречаются дефицит альфа-1 антитрипсина, гликогенозы, галактоземия. Довольно редкими причинами являются заболевания, связанные с поражением сосудов (синдром Киари), и наследственная геморрагическая телеангиоэктазия [4].

В диагностике ЦП у новорожденных следует учитывать наличие синдрома холестаза, портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, гиперспленизма, реже – гепаторенальный синдром. В шкалу риска летального исхода в течение 6 месяцев у больных с циррозом печени входят: наличие асцита, уровень холестерина < 2,5 ммоль/л, протромбиновый индекс < 50%, повышение уровня непрямого билирубина. Российскими учеными к этим критериям добавлены следующие показатели, свидетельствующие о высокой вероятности неблагоприятного исхода болезни в течение 1 месяца, наличия инфекционных осложнений и белково-энер-

гетической недостаточности: фибриноген 1,34 г/л, гамма-глутаминтрансфераза 47,2 Е/л, триглицериды 1,13 ммоль/л [5].

Особенностями морфологических изменений печени новорожденного при ее повреждении являются наличие гигантоклеточного метаморфоза гепатоцитов, преобладание фиброза над воспалительными процессами, сохраняющиеся очаги эритропоэза, внутрипеченочная билиарная атрезия/гипоплазия (в 9,5%). Случаи летального исхода сформированного цирроза печени наблюдали именно при гигантоклеточном метаморфозе гепатоцитов [6].

Ребенок Е. родился от 3-й беременности, вторых оперативных родов при сроке гестации 35–36 недель массой тела 2470 г, длиной 48 см. Ангар 7/7 балла. Женщине 27 лет, на учете по беременности состояла и наблюдалась в г. Пскове с 12 недель (жительница г. Торпеец Тверской области). Во время беременности отмечалась тромбоцитопения до $59 \times 10^9/\text{л}$, спленомегалия, а в 15 недель беременности женщина перенесла острый бронхит и тубоотит, которыми длительное время лечилась амбулаторно. С 32 недель выявлено маловодие, плацентарные нарушения, по поводу чего получала стационарное лечение в г. Пскове.

В ОКПЦ поступила 8.11.16 г. с диагнозом: Беременность 35–36 недель, СРЭГ, тромбоцитопения беременных, анемия легкой степени, спленомегалия. Изосенсибилизация по АВ0 в титре 1:16. Маловодие. В связи с нарастанием плацентарных нарушений родоразрешена в экстренном порядке.

Новорожденный мальчик с рождения имел респираторные нарушения (3–4 балла по Даунсу), получал респираторную поддержку методом СРАР, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии через 20 минут после рождения. Дыхательные нарушения нарастали до III степени тяжести, в связи с чем был переведен на ИВЛ, на рентгенограмме грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония. Проводился мониторинг жизненно важных функций, отмечалась склонность к артериальной гипотензии, с рождения – олигурия 0,1 мл/кг/час, со 2-х суток – анурия.

Учитывая выявленный титр антител в крови матери, продолжено обследование на гемолитическую болезнь новорожденного (ГБН). По показаниям гемоглобина (140 г/л), билирубина в пуповинной крови (общий – 96,2 мкмоль/л, непрямой – 80,2 мкмоль/л), отсутствие его выраженного почасового прироста у ребенка диагностирована ГБН по системе АВ0, желтушная форма, легкой степени, которая не требовала оперативного лечения.

Ребенок прожил 3 суток 16 часов, в течение которых быстро разворачивалась клиника полиорганной недостаточности с множественным поражением всех органов, развернутым геморрагическим синдромом в различных органах, острой почечной недостаточностью, анурией, гемоглобинурией, анасаркой, дыхательными нарушениями, неврологической симптоматикой, нестабильностью ге-

модинамики, связанной как с кровопотерей, так и инфекционным поражением легких, выраженными метаболическими расстройствами, ацидозом.

При обследовании в клиническом анализе крови отмечалось постепенное падение гемоглобина до 58 г/л (производилось переливание эритромацсы), нарастание лейкоцитоза от $20,9 \times 10^9/\text{л}$ до $31,9 \times 10^9/\text{л}$ с умеренным нейтрофилезом и нормальными значениями тромбоцитов ($147 - 100 - 145 \times 10^9/\text{л}$). Ежедневно исследовалась коагулограмма, в которой четко отражалось отсутствие коагуляции крови, связанной с низкими цифрами протромбинового индекса (28,1% при норме 80–100%), уровнем протромбина по Квику ниже критических цифр (20,4% при норме 70–130%) и фибриногена от 0,8 г/л до полного его отсутствия (норма – 1,69–3,92 г/л), значительное повышение показателя МНО (3,7 при норме 0,8–1,2). Ребенок не реагировал на проводимую терапию геморрагического синдрома (викасол, дицинон, свежезамороженная плазма, протромплекс-600 – комплекс К-зависимых факторов свертывания), причина стала понятна после патологоанатомического исследования.

В биохимическом анализе крови помимо повышения билирубина в основном за счет непрямой фракции с низкими значениями почасового прироста отмечались низкие показатели общего белка, значительное, но кратковременное повышение уровня ферментов АЛТ (127,0 Ед/л) и АСТ (651,8 Ед/л); повышение мочевины до 9,3 ммоль/л и креатинина до 245 мкмоль/л. Посевы различных сред оказались стерильными.

Иммуноферментный анализ: повышение коэффициента до 2,6 Ед (при величине $K > 1,1$ – тест положительный) при качественном исследовании антител IgG к CMV и 3,3 Ед (норма 0–0,5) при количественном исследовании антител IgG к CMV, а также повышение до 1,0 Ед (норма 0–0,16) при количественном исследовании антител IgG к HSV с индексом avidности – 46%, что входит в низкоавидные антитела для данной инфекции (< 50%).

Дополнительными методами исследования выявлено внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК 2-й степени), диффузное поражение почек, отсутствие атрезии внутрипеченочных желчных протоков и наличие внепеченочных желчных протоков с деформацией желчного пузыря. Печень при УЗ-исследовании не увеличена, однородной структуры (что соответствует последующему морфологическому описанию): уменьшена в размере, поверхность мелкозернистая, на разрезе вид – мелкозернистый однородный). Вышеперечисленные особенности затруднили диагностику основного заболевания у ребенка.

Ребенку проводилась интенсивная и реанимационная помощь, он осматривался специалистами – гематологом, хирургом, кардиологом, собирались консилиумы, в том числе с участием проректора по лечебной работе Санкт-Петербургского педиатрического университета Ю.В. Петренко (с использованием телемедицины).

Клинический диагноз основного заболевания: Врожденная двусторонняя пневмония.

Осложнения основного заболевания: ДН 3-й степени тяжести. Гемоторакс справа. Инфекционно-токсический шок. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, ВЖК 2-й степени. Судорожный синдром. ДВС-синдром. Легочное, желудочное кровотечение, кожно-геморрагический синдром. Вторичная гипогликемия. ОПН в стадии анурии. Анасарка.

Сопутствующие заболевания: гемолитическая болезнь новорожденного по АВО, желтушная форма, легкое течение. Недоношенность 35–36 недель.

Патологоанатомический диагноз основного заболевания: Врожденный атрофический цирроз печени (масса органа 52 г), дистрофия, некробиоз, некроз, гипертрофическая регенерация гепатоцитов; разрастание соединительной ткани; «ложные дольки», пролиферация желчных ходов.

Осложнения основного заболевания: Геморрагический синдром (кровоизлияния субарахноидальное, внутрижелудочковое, в надпочечники, желудочно-кишечное кровотечение). Правосторонний гемоторакс, операция дренирования плевральной полости. Гепаторенальный синдром, гемоглобинурийный нефроз, острая почечная недостаточность. Портальная гипертензия. Спленомегалия (14 г). Анасарка. Желтуха. Отек головного мозга с очагами энцефалоллизиса. Вакуольная дистрофия кардиомиоцитов с лизисом отдельных, клеток островков Лангерганса. Острая мелкоочаговая 2-сторонняя пневмония. Атрофия вилочковой железы (3 г). Мацерация эпидермиса.

Сопутствующие заболевания: Недоношенность 35–36 недель. Кесарево сечение. ИВЛ. Реанимация. Катетеризация вен.

Морфологическая картина печени умершего ребенка описана следующим образом: структура нарушена – дольки разной величины, «ложные дольки», гепатоциты с вакуолями, некробиозом, некрозом; в числе сохранившихся гепатоцитов гигантские многоядерные гепатоциты; между дольками и внутри них имеется разрастание соединительной ткани, пролиферация желчных ходов со склерозом стенки, очаги экстрамедуллярного кроветворения. Картина соответствует описанной в литературе трансформации гепатоцитов при циррозе печени у детей раннего возраста. Масса печени (52 г) снижена более чем в 2 раза.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение относится к числу редкой патологии у детей первых дней жизни, чаще неонатологи имеют дело с острыми или подострыми гепатитами и циррозами печени, протекающими со значительным увеличением печени. Атрофический цирроз печени свидетельствует о пос-

ледней стадии длительно протекавшего заболевания плода, о чем свидетельствуют не только размеры и изменения структуры печени, но и предположительный срок заражения плода. По результатам иммуноферментного анализа (ИФА) можно предположить, что женщина в 15 недель беременности перенесла микст-инфекцию (цитомегаловирусная + герпес-вирусная). Цирроз печени относят к ранним фетопатиям плода, что, по-видимому, и произошло в данном случае. Особенности течения заболевания в приведенном наблюдении явилось выраженное нарушение коагуляции, связанное с поражением печени и наличием гепаторенального синдрома.

Литература/References

1. Этиологическая структура циррозов печени у детей / С.Б. Чуелов и др. // Детские инфекции. – 2008. – № 1. – С. 14–18.
2. Jetiologicheskaia struktura cirrozov pecheni u detej / S.B. Chuelov i dr. // Detskie infekcii. – 2008. – № 1. – S. 14–18.
3. Цирроз печени при атрезии желчевыводящих путей / С.Б. Чуелов и др. // Детские инфекции. – 2005. – № 4. – С. 39–41.
4. Cirroz pecheni pri atrezii zhelchevyvodjashhih putej / S.B. Chuelov i dr. // Detskie infekcii. – 2005. – № 4. – S. 39–41.
4. Перинатальные инфекции / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2005. – С. 106–126.
5. Perinatal'nye infekcii / Pod red. A.Ja. Senchuka, Z.M. Dubossarskoj. – Moskva: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2005. – S. 106–126.
5. Клиника, диагностика и течение циррозов печени, не связанных с вирусными гепатитами, у детей / С.Б. Чуелов и др. // Детские инфекции. – 2006. – № 2. – С. 35–38.
6. Klinika, diagnostika i techenie cirrozov pecheni, ne svjazannyh s virusnymi gepatitami, u detej / S.B. Chuelov i dr. // Detskie infekcii. – 2006. – № 2. – S. 35–38.
6. Достижения и перспективы развития гепатопатологии раннего детского возраста / А.В. Дегтярева и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 4 (1). – С. 13–18.
7. Dostizhenija i perspektivy razvitija gepatopatologii ran-nego detskogo vozrasta / A.V. Degtjareva i dr. // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2012. – № 4 (1). – S. 13–18.
7. Крохина Н.Б. Значение гепатобиопсии в диагностике патологии печени у детей первого года жизни / Н.Б. Крохина, Р.А. Ушакова, Я.М. Кобелева // Архив патологии. – 2010. – № 1. – С. 19–23.
8. Krohina N.B. Znachenie gepatobiopsii v diagnostike patologii pecheni u detej pervogo goda zhizni / N.B. Krohina, R.A. Ushakova, Ja.M. Kobeleva // Arhiv patologii. – 2010. – № 1. – S. 19–23.

Антонова Людмила Кузьминична (контактное лицо) – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФДПО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России. 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-4822-35-70-49; e-mail: antonova.lk@yandex.ru.