

НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Хавкин А.И.¹, Волынец Г.В.¹, Панфилова В.Н.², Комарова О.Н.³, Скворцова Т.А.³, Филин А.В.⁴, Туманова Е.Л.⁵

¹ ОСП НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

³ ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России

⁴ ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

⁵ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

VIOLATION OF THE STRUCTURE AND FUNCTIONS IN CASES OF WILSON'S DISEASE IN CHILDREN: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Khavkin A.I.¹, Volynets G.V.¹, Panfilova V.N.², Komarova O.N.³, Skvortsova T.A.³, Filin A.V.⁴, Tumanova E.L.⁵

¹ Separate structural subdivision "Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev", Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky

³ Federal State Autonomous Institution "National Scientific and Practical Center of Children's Health" Of the Ministry of Health of the Russian Federation

⁴ The Russian Scientific Center for Surgery named after academician B.V. Petrovsky

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

Хавкин Анатолий Ильич

Khavkin Anatoly I.

gastropedklin@gmail.com

Резюме

В статье представлен динамический анализ функции и структуры печени у детей с болезнью Вильсона на основе авторской системы определения степени нарушения структуры и функции печени, созданной на основе Международной классификации функционирования с использованием статистического анализа цифрового выражения совокупности изменений показателей, отражающих основные нарушения функции и структуры печени и выраженности портальной гипертензии. Показано, что при первом поступлении у детей с болезнью Вильсона в 96,6 % случаев отмечалось снижение функции печени на 25,0–95,0 %, соответствующее умеренной и тяжелой степени нарушения, тогда как через 6 и 12 месяцев лечения аналогичные изменения регистрировалось значительно реже – у 87,5 %, и 86,6 % больных соответственно. Умеренное и тяжелое нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии в соответствии с предлагаемой системой при первой госпитализации было отмечено у 77,8 % детей с циррозом печени в исходе болезни Вильсона, через 6 месяцев терапии – у 50,0 % больных, и через 12 месяцев – лишь у 36,0 % детей. ROC-анализ предложенной балльной системы установил ее умеренную значимость в определении показаний к проведению трансплантации печени по показателям степени нарушения функции печени и высокую значимость в определении по показателям степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с болезнью Вильсона. Таким образом, предложенные балльные системы оценки степени нарушения функции и структуры печени могут быть объективным критерием оценки выраженности поражения печени, контроля ее изменений в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии и показаний к трансплантации печени. Предложенный метод может применяться для создания «модели пациента» с болезнью Вильсона с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, а также использоваться при проведении медико-социальной экспертизы детей для установления степени нарушения структуры и функции печени при определении категории «ребенок-инвалид».

Ключевые слова: болезнь Вильсона, дети, нарушение функции печени, нарушение структуры печени, портальная гипертензия, цирроз, международная классификация функционирования, медико-социальная экспертиза.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 192–199

Summary

In article we presented dynamic analysis of liver function and structure in children with Wilson's disease based on the author's system for determination the degree of liver function and structure disorder that was created on the basis of the International Classification of Functioning using the statistical analysis of the digital expression of a set of changes in indices reflecting major violations of liver function and structures and severity of portal hypertension. We found that that the first examination in children with Wilson's disease in 96,6 % of cases showed a decrease in the liver function by 25,0–95,0 % corresponding to a moderate and severe degree of impairment, whereas after 6 and 12 months of treatment, similar changes registered significantly less often – in 87,5 %, and 86,6 % of patients, respectively. Moderate and severe disruption of liver structure and severity of portal hypertension according to the offered system at the first hospitalization was noted at 77,8 % of children with cirrhosis in the outcome of Wilson's disease, after 6 months of therapy in 50,0 % of patients, and after 12 months – only in 36,0 % of children. The ROC analysis of the proposed scoring system established its moderate significance in determining indications for liver transplantation in terms of the extent of liver function impairment and high significance in determining the extent of liver structure disorder and the severity of portal hypertension in children with Wilson's disease. Thus, the proposed scoring systems for assessing the degree of impairment of the function and structure

of the liver can be an objective criterion for assessing the severity of liver damage, controlling its changes in dynamics, assessing the effectiveness of the therapy and indications for liver transplantation. The proposed method can be used to create of "the patient's model" with Wilson's disease, followed by the development of standards and protocols for the provision of medical care, and also used in the medical and social expertise of children to determine the degree of disruption of the structure and function of the liver when determining the category of "disabled child".

Key words: Wilson's disease, children, liver function disorder, liver structure disorder, portal hypertension, cirrhosis, international classification of functioning, medical and social expertise.

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 192–199

Введение

Болезнь Вильсона (БВ) является генетически детерминированным нарушением метаболизма, передающимся как аутосомно-рецессивный признак, вызванный мутацией в гене АТР7В (13q), кодирующем образование белка – медь-транспортной АТФазы. Генетический дефект этого белка уменьшает связывание меди с церулоплазмином – белком, который вырабатывается в печени и связывается с помощью медь-транспортной АТФазы с медью в процессе выведения ее из организма с желчью. Это приводит к постепенному накоплению меди до токсического уровня и отложению ее в различных органах, прежде всего в печени, в мозге, в почках и в роговице. Нарушение образования медь-транспортной АТФазы и, вследствие этого, уменьшение связывания меди с церулоплазмином, сопровождается наличием апоцерулоплазмينا (церулоплазмينا, не связанного с медью; церулоплазмин, связанный с медью – холоцерулоплазмин) и приводит к снижению уровня циркулирующего церулоплазмينا вследствие сокращения периода полувыведения апопротеина [1, 2, 3, 4].

БВ представляет собой тяжелое заболевание печени, при котором ранняя диагностика и своевременное адекватное лечение могут существенно изменить естественное течение заболевания, улучшить качество жизни пациентов и иметь благоприятный исход. Если БВ не распознается, прогрессирование печеночной и неврологической патологии может быть очень быстрым, а при терминальной стадии заболевания печени возникает необходимость ее трансплантации [5]. Одним из важных вопросов является определение конкретных сроков проведения трансплантации печени. Для определения оптимального времени оперативного вмешательства необходима взвешенная оценка всех рисков, ассоциирующихся как с самим заболеванием печени при его естественном течении, так и с трансплантацией и посттрансплантационным состоянием.

Первая интегральная шкала оценки тяжести ЦП была предложена еще в 1964 году шкала Child-Trucotte [6], модифицированная Pugh в 1973 г. и получившая название шкалы Child-Trucotte-Pugh (СТП) [7], которая и сейчас относится к основным способам оценки тяжести поражений печени [8, 9]. Однако шкала СТП не валидирована для использования у детей.

В 2000 и 2002 гг. были предложены современные шкалы MELD и PELD, которые валидированы для использования у детей (шкала PELD используется

у детей от рождения до 12 лет, а шкала MELD – у детей старше 12 лет и взрослых) и позволяют проводить более тонкую градацию тяжести ЦП у детей, поскольку выражаются в баллах, а не в классах, как при СТП [10, 11, 12, 13].

Однако существующие шкалы СТП, MELD и PELD либо отражают функции печени частично (СТП), либо предназначены для определения 3-х месячного прогноза выживаемости пациента для установления показаний к срочной трансплантации печени (MELD и PELD): более 20 баллов – плохой прогноз трехмесячной выживаемости, менее 20 баллов – хороший прогноз трехмесячной выживаемости. Тем не менее, различные модификации и усовершенствования международных шкал оценки степени тяжести пациентов с болезнями печени отражают лишь прогноз их выживаемости в течение определенного времени и не отражают степень тяжести поражения печени.

Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), которая принята ВОЗ в 2001 г. [14], и Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (МКФ-ДП), утвержденная в 2007 г. [15], которые были объединены на совещании Functioning and Disability Reference Group, ВОЗ (Мадрид, июнь 2010 г.) [16], а их объединение было одобрено ВОЗ (Торонто, октябрь 2010 г.) и включено в Family of International Classifications, выделяют структуры организма – его анатомические части, такие как органы, конечности и их составляющие, и функции организма – физиологические функции систем организма [14]. При этом нарушениями считаются проблемы, возникающие в структурах или функциях, такие как существенное отклонение или утрата [14, 15].

В настоящее время разработан способ определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии, а также определения степени нарушения функции печени у детей на основе МКФ [17, 18, 19, 20]. Метод позволяет с помощью цифрового выражения совокупности изменений биохимических показателей, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов, объективно оценивать степень нарушения ее функции при различных болезнях, а с помощью цифрового выражения совокупности изменений показателей, отражающих нарушение структуры печени и выраженность портальной

гипертензии, объективно оценивать степень нарушения структуры при различных хронических болезнях печени у детей.

С помощью статистического анализа было установлено, что стойкое снижение функции печени, а также структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 40,0 % и более является показанием к проведению плановой трансплантации печени у детей, а стойкое снижение ее функции на 65,0 % и более, а структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 60 % и более, расцениваются как жизнеугрожающие, и требуют проведения срочной трансплантации печени [19, 20].

БВ встречается во всем мире с частотой в диапазоне от 1:30000 до 1: 50000 в зависимости от различных исследуемых этнических групп. В итальянском регионе (Сардиния) распространенность ее выше и составляет около 1:2700 [21]. По оценкам, 1:90 человек является носителем мутантного гена, ответственного за развитие заболевания.

В 2003 году Ferenci с соавторами предложил диагностическую оценку БВ у детей, включая клинические, биохимические, гистологические и молекулярные критерии [22]. Первым шагом в диагностическом обследовании при подозрении на БВ является исследование уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, снижение которого характерно для БВ. Тем не менее, известно, что у 20 % детей и взрослых больных уровень церулоплазмينا при БВ может быть нормальным. Кроме того, низкие уровни церулоплазмينا можно наблюдать и при таких заболеваниях печени, как декомпенсированный цирроз или врожденная патология гликозилирования [5, 23].

В последнее время был предложен новый диагностический тест для определения нарушений обмена меди и быстрой диагностики БВ. Метод исследования заключается в определении уровня относительно связанной, главным образом, с альбумином, меди (REC – Relative exchangeable copper), который определяется по формуле: $REC = CuEXC / \%$ общей меди, где CuEXC – уровень связанной меди. Увеличение REC отражает перегрузку меди в крови и тканях, которая происходит после насыщения медью гепатоцитов. Однако, для проверки многообещающих данных об этом диагностическом методе необходимы дальнейшие исследования [24].

Важным диагностическим тестом является определение базального уровня меди в моче, показатели которого, однако, связаны не только с перегрузкой медью, но и с возрастом на момент исследования. Диагностическими для БВ считаются значения >100 мкг/24 часа, но имеются данные, согласно которым в педиатрической практике диагностическими значениями предлагается считать базальный уровень меди в моче >40 мкг/24 часа. Кроме того, другой диагностический тест – это измерение экскреции меди с мочой после введения купренила – купрениловый тест, при котором диагностическим для БВ считается уровень меди >1600 мкг/24 часа [25].

Диагностическим тестом также является определение содержания меди в ткани печени, согласно которому диагностическим для БВ считается уровень меди >250 мкг/г сухого веса. Другие показатели содержания меди в ткани печени, а также

гистологическая оценка могут только наводить на мысль о БВ, но не верифицируют ее [26].

Для завершения диагностического поиска при БВ проводят молекулярно-генетическое исследование, при котором ищут мутации в гене АТР7В. Наличие мутаций на обеих хромосомах позволяет выставить окончательный диагноз БВ, в то время как отсутствие генетических мутаций не может исключить БВ при наличии клинических и лабораторных признаков [27]. На сегодняшний день в базе данных мутаций генома человека зарегистрировано более 520 в гене АТР7В [28].

Сниженный уровень церулоплазмينا отмечается не только при болезни, обусловленной мутациями гена АТР7В, а снижение его обусловлено нарушением процесса «нагрузки» апоцерулоплазмينا медью, но и при болезни Менкеса, обусловленной мутациями в гене АТР7А и характеризующейся нарушениями захвата меди в кишечнике.

Согласно рекомендациям EASL по диагностике [29], БВ следует исключать при любом неуточненном состоянии с нарушениями функции печени или возникающими по неопределенной причине неврологическими двигательными нарушениями. Сам по себе возраст не должен быть основанием для исключения диагноза БВ. При обследовании квалифицированным специалистом с помощью щелевой лампы следует искать кольца Кайзера-Флейшера. Отсутствие колец Кайзера-Флейшера не исключает диагноза БВ даже у пациентов с преимущественно неврологической формой болезни.

Неврологическую оценку и визуализацию головного мозга, предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), следует проводить до начала терапии всем пациентам с неврологической симптоматикой при БВ.

Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови доказательным для БВ следует считать низкий. Пограничные уровни его требуют дальнейшего обследования для исключения БВ. В то же время, уровень церулоплазмينا сыворотки, находящийся в диапазоне референсных значений, не исключает диагноз БВ.

Типичным для пациентов с БВ считается уровень 24-часовой базальной экскреции меди с мочой, превышающий 1,6 мкмоль. У детей с незначительным поражением печени при БВ эти показатели могут быть лишь несколько повышенными или даже нормальными.

Диагностическим для БВ является количество меди в ткани печени >4 мкмоль/г сухого вещества, и уровень ее должен быть исследован в тех случаях, когда невозможно установить диагноз другими способами. У нелеченных пациентов нормальный уровень меди в ткани печени практически исключает БВ.

Основным для верификации БВ должно быть полногеномное секвенирование, которое в настоящее время стало возможным.

Согласно рекомендациям EASL по стратегии лечения БВ [29], обязательной является пожизненная медикаментозная терапия, а произвольное прекращение лечения сопровождается ухудшением течения заболевания, риском развития острой печеночной недостаточности и смерти. Стандартное

лечение детей с БВ – это использование хелаторов меди (D-пеницилламин и триентин) и препаратов цинка. Хелаторы меди переводят внутриклеточную медь в циркуляторное русло, что способствует ее экскреции из организма, а цинк уменьшает всасывание меди в кишечнике и одновременно нивелирует вредное воздействие свободной меди на гепатоциты. Недавно сообщалось, что у 30 % пациентов с БВ, которые с детства получают адекватное лечение, полной нормализации ферментов печени не достигается, но у них имеет место хорошее качество жизни и благоприятный исход заболевания [30].

Лечение детей довольно сильно отличается от терапии взрослых. У детей с легким поражением печени и при бессимптомном течении болезни в начале

и в течение заболевания эффективной является монотерапия цинком в качестве поддерживающей терапии. Детям, которые не реагируют на цинк, или у которых имеется более тяжелое поражение печени, следует применять и хелаторы меди.

В подавляющем большинстве случаев имеются доступные и эффективные фармакологические препараты для лечения БВ у детей. В дополнение к традиционной терапии в настоящее время ведутся исследования по поиску новых терапевтических решений. Основной сферой интересов исследователей является выявление новых молекулярных стратегий, способных восстановить функцию мутированных белков, уменьшая накопление меди до нетоксичного уровня.

Объем и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 117 детей с болезнью Вильсона: 87 пациентов (средний возраст $12,7 \pm 2,8$ лет), находившихся на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (зав. отделением д.м.н., проф. А.С. Потапов) и 30 детей (средний возраст $13,9 \pm 2,3$ лет), находившихся на обследовании и лечении в отделении пересадки печени (руководитель – д.м.н. А.В. Филин) ФГБНУ «РНЦХ» (директор – д.м.н., проф. С.Л. Дземешкевич).

Диагностика болезни Вильсона и ее лечение проводились согласно рекомендациям European Association for Study of Liver (EASL) [29]. Цирроз печени (ЦП) в исходе БВ устанавливали на основании данных инструментальных методов диагностики и морфологического исследования ткани печени.

Критерием прогноза трехмесячной выживаемости являлись шкалы MELD и PELD. Шкала PELD применялась у детей от рождения до 12 лет [11, 12, 13]:

$PELD = 0,480 \times \text{Log } e$ (общий билирубин, мг/дл) + $1,857 \times \text{Log } e$ (МНО) – $0,687 \times \text{Log } e$ (альбумин, г/дл) + $0,436$ (если возраст младше 1 года) + $0,667$ (если показатели физического развития по массе или росту ниже средних значений более чем на 2 стандартных отклонения).

Шкала MELD – у детей старше 12 лет [11, 12, 13]:

$MELD = (0,957 \times \text{Log } e$ (креатинин, мг/дл) + $0,378 \times \text{Log } e$ (общий билирубин, мг/дл) + $1,120 \times \text{Log } e$ (МНО) + $0,643$.

Плохой прогноз трехмесячной выживаемости определяли при 20 баллах и более по шкале MELD и PELD, хороший прогноз трехмесячной выживаемости – при количестве баллов менее 20.

Интервалы между повторными госпитализациями зависели от течения заболевания и осуществлялись с периодом 6 месяцев для контроля эффективности терапии.

Для оценки степени нарушения функции печени всем детям проводилось биохимическое исследование крови: альбумин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, холестерин, глюкоза натощак, лактат, аммиак, мочевины, трансферрин, церулоплазмин, протромбин по Квику, фибриноген – в централизованной клинко-диагностической лаборатории

(руководитель – д.м.н. Е.Л. Семикина) НИИ Педиатрии ФГБНУ НЦЗД и в лаборатории клинической биохимии (руководитель – д.м.н. Ю.В. Михайлов) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Биохимические исследования проведены при помощи автоматических биохимических анализаторов Beckman Coulter UniCell DxC 600 и DxC 800 (Beckman Coulter, США). Исследование показателей коагуляционного гемостаза проводилось с использованием прибора STA compact (Roche, Франция).

Для оценки степени нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии проводились лучевые методы исследования: 32 пациентам проводилась непрямая ультразвуковая фиброэластометрия печени на аппарате Fibroscan 502 (Echosens SA, Франция) с использованием датчика Small2 в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполнялось в отделении ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., проф. И.В. Дворяковский) ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России и в лаборатории ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., проф. Ю.Р. Камалов) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского на аппаратах Aloka SSD-680 и SSD-1700 (Aloka Co, Япония) датчиками с частотой 3,5–5 МГц, Logiq-9 (GE HC, США) датчиками 5–14 МГц. УЗИ проводилось по общепринятой методике с измерением верхне-нижних размеров правой и левой долей печени, визуализации контура печени и структуры печеночной паренхимы; продольного и поперечного размеров селезенки; длины, диаметра, просвета желчного пузыря; диаметров воротной и селезеночной вен [31].

Для уточнения выраженности изменений структуры печени и портальной гипертензии, а также диагностики структурных изменений головного мозга 98 детям выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и головы в отделении лучевой диагностики (руководитель – к.м.н. А.В. Аникин) консультативно-диагностического центра ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России и в отделении рентгенодиагностики и компьютерной томографии (руководитель – к.м.н. В.В. Ховрин) ФГБНУ РНЦХ им. акад.

Б.В. Петровского. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным усилением с целью контрастирования сосудов портальной системы проводилась в отделении компьютерной томографии (руководитель – д.м.н. Е.И. Зеликович) ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России и в отделении рентгенодиагностики и компьютерной томографии (руководитель – к.м.н. В.В. Ховрин) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского на мультиспиральном компьютерном томографе «Light Speed – 16» (General Electric).

Для уточнения диагноза и определения морфологической активности заболевания 45 пациентам проводилась пункционная биопсия печени в отделении общей хирургии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России врачом-хирургом – д.м.н., проф. В.М. Сеняковичем. Морфологическое исследование биоптатов печени проводилось на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии № 2 педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (руководитель – д.м.н., проф. Е.Л. Туманова). Оценивалась выраженность патологических процессов: воспаления (инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, нейтрофилами портальных трактов), дегенерации (гидропическая, ацидофильная, жировая дистрофия гепатоцитов), клеточная гибель (некроз, апоптоз гепатоцитов), фиброз. Для оценки индекса гистологической активности (ИГА) использовался полуколичественный индекс Knodell, в котором критерии наличия и выраженности перипортального и мостовидного некроза оценивались по 10 балльной шкале. Наличие и выраженность внутридолькового фокального некроза и дистрофии оценивались по 4 балльной шкале, наличие и выраженность воспалительного инфильтрата в портальных трактах – по 4 балльной шкале. При этом степень гистологической активности, полученную при оценке этих параметров, расценивали как минимальную при количестве набранных баллов 1–3, низкую – 4–8, умеренную – 9–12, высокую 13–18 [32].

Наличие варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) и степень его выраженности оценивались при проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) на базе отделения эндоскопических и морфологических исследований (руководитель – д.м.н. М.М. Лохматов) ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России и в отделении эндоскопии (руководитель – д.м.н. М.В. Хрусталева) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского при использовании видеогастроскопов GIF XP150N, XP160, N180 (Olympus, Япония) с помощью цифровой видеоэндоскопической системы EVIS EXERA-II (Olympus, Япония) и видеогастроскопами EG-530N,

EG-450PE с помощью цифровой видеоэндоскопической системы 4400 (Fujinon, Япония). Оценка степени ВРВП и желудка проводилась согласно классификации А.А. Шаврова [33].

Степень нарушения функции печени и степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии проводилась 87 пациентам согласно балльным системам [19, 20] и оценивалась в соответствии с рекомендациям МКФ, в которой нарушения функции или структуры на 0–4 % расценивались как отсутствие нарушений, на 5–24 % – как незначительные нарушения, на 25–49 % – как умеренные нарушения, на 50–95 % – как тяжелые нарушения, на 96–100 % – как абсолютные нарушения [14].

Статистический анализ выполнен в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS 16 (SPSS Inc., США).

Количественные переменные описывались числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), медианой (Me), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами. Для первоначального анализа количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, критерия Лиллиефорса и теста Шапиро-Вилка. Для сравнения нормально распределенных количественных данных использован t-критерий Стьюдента. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. Для анализа связи между признаками применяли метод корреляции Пирсона (R), однофакторный/многофакторный дисперсионный анализ, метод линейной регрессии. Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5–0,7 – умеренная, 0,7–0,9 – сильная. Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha=0,05$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$. Анализ диагностической значимости для проведения трансплантации печени системы определения степени нарушения функции печени и системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей, а также оценку уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC-кривых при использовании данных 117 пациентов, страдающих болезнью Вильсона. Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой (AUC).

Результаты исследования и их обсуждение

У детей с БВ, которым трансплантация печени не проводилась (не была показана), функция печени на момент первой госпитализации была снижена на $41,3 \pm 12,9\%$ и соответствовала незначительным нарушениям в $3,4\%$, умеренным нарушениям – в $66,3\%$, тяжелым нарушениям – в $30,3\%$ случаев (таблица 1). При этом у детей с ЦП в исходе БВ нарушения

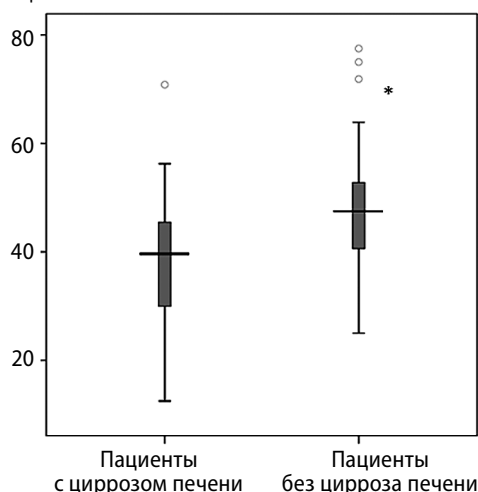
функции печени были значительно более выражены, чем у детей без ЦП ($p<0,001$) (рисунк 1).

В динамике у детей с ЦП в исходе БВ отмечалось значимое улучшение функции печени ($p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно через 6 и 12 месяцев от начала терапии). У детей без ЦП через 12 месяцев от начала терапии значительно уменьшалась частота

Степень нарушения функции печени	Первое поступление		
	Вся группа	ЦП (n=58)	ЦП нет (n=29)
0–4% (отсутствуют)	0	0	0
5–24% (незначительные)	3,4%	0	5,4%
25–49% (умеренные)	66,3%	48,5%	76,8%
50–95% (тяжелые)	30,3%	51,5%	17,8%
Через 6 месяцев			
0–4% (отсутствуют)	0	0	0
5–24% (незначительные)	12,5%	0	20%
25–49% (умеренные)	66,7%	66,7%	66,7%
50–95% (тяжелые)	20,8%	33,3%	13,3%
Через 12 месяцев			
0–4% (отсутствуют)	0	0	0
5–24% (незначительные)	13,3%	28,6%	0
25–49% (умеренные)	73,3%	42,9%	100%
50–95% (тяжелые)	13,3%	28,6%	0

Таблица 1.
Динамика частоты встречаемости различных степеней выраженности нарушений функции печени при болезни Вильсона на фоне терапии

Снижение функции печени (%) у пациентов с болезнью Вильсона



Чувствительность

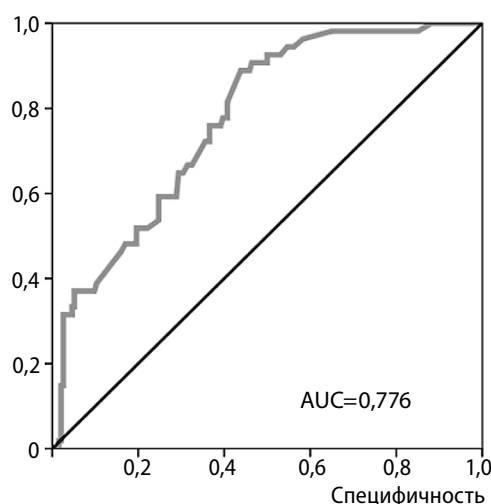


Рисунок 1.
Снижение функции печени у детей с болезнью Вильсона при первой госпитализации в зависимости от наличия цирроза печени или его отсутствия (* – $p < 0,001$).

Рисунок 2.
Диагностическая значимость балльной системы оценки степени нарушения функции печени при определении показаний к проведению трансплантации печени у детей (ROC-анализ).

встречаемости тяжелых нарушений функции печени и увеличивалось число случаев незначительных нарушений ($p=0,017$) (таблица 1).

Сравнительный анализ динамики частоты встречаемости различных степеней нарушения функции печени при БВ, проведенный с помощью балльной системы, показал, что снижение функции печени на 25,0–95,0%, что соответствует умеренной и тяжелой степени, при первом поступлении отмечалось в 96,6% случаев. Через 12 месяцев от начала терапии снижение функции печени умеренной и тяжелой степени и незначительной степени или их отсутствие встречалось соответственно в 86,6% и 13,3% случаев ($p=0,043$ в сравнении с первой госпитализацией), что свидетельствует о возможности использования данной системы определения степени выраженности нарушений функции печени для оценки эффективности терапии при наблюдении в динамике.

При наиболее оптимальном соотношении чувствительности и специфичности, составляющих соответственно 72,2% и 64,4%, пороговое значение стойкого снижения функции печени для определения показаний к трансплантации печени составило 40,0% и более. Проведение ROC-анализа балльной системы определения степени нарушения функции

печени установил, что она обладает умеренной значимостью в определении показаний к проведению трансплантации печени у детей ($AUC=0,776$) (рисунок 2).

В препаратах ткани печени пациентов с БВ воспалительный инфильтрат выявлялся в 82,2% случаях, представленный в 71,1% случаев лимфоцитами, в 53,3% случаев – гистиоцитами. Признаки дегенерации гепатоцитов присутствовали в 100,0% случаев. Жировая дистрофия встречалась в 31,1%, баллонная – в 28,9% случаев. В 36 наблюдениях из 45 (80,0%) определялась вакуолизация цитоплазмы. Некроз гепатоцитов различной степени выраженности выявлялся в 21 случае из 45 (46,7%). Отсутствие фиброза или минимальный фиброз печени (F0-F1) обнаруживался в 12 случаях из 45 (26,7%), умеренный фиброз (F2) – в 15 случаях (33,3%), выраженный фиброз (F3) – в 10 случаях (22,2%), цирроз (F4) – в 8 случаях (18,6%). При этом ЦП (F4) при проведении фиброэластметрии определялся в 8 наблюдениях из 32 (25,0%). Минимальная и низкая степень гистологической активности встречалась в 41 случае из 45 (91,1%), умеренная и высокая – в 4 случаях (8,9%).

У детей с БВ, которым трансплантация печени не была показана, структура печени и выраженность

Таблица 2.
Динамика частоты встречаемости различных степеней нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии при болезни Вильсона у детей

Степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии	Первое поступление		
	Вся группа	ЦП (n=58)	ЦП нет (n=29)
0–4% (отсутствуют)	2,2%	0	3,4%
5–24% (незначительные)	68,9%	18,2%	96,6%
25–49% (умеренные)	27,7%	77,8%	0
50–95% (тяжелые)	1,2%	4%	0
Через 6 месяцев			
0–4% (отсутствуют)	0	0	0
5–24% (незначительные)	80%	50%	100%
25–49% (умеренные)	20%	50%	0
50–95% (тяжелые)	0	0	0
Через 12 месяцев			
0–4% (отсутствуют)	0	0	0
5–24% (незначительные)	82,1%	63,2%	100%
25–49% (умеренные)	17,9%	36,8%	0
50–95% (тяжелые)	0	0	0

Рисунок 3.
Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей с болезнью Вильсона при первой госпитализации в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени (* – $p<0,001$).

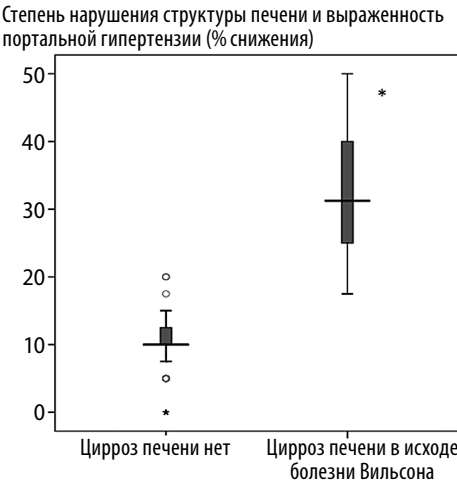
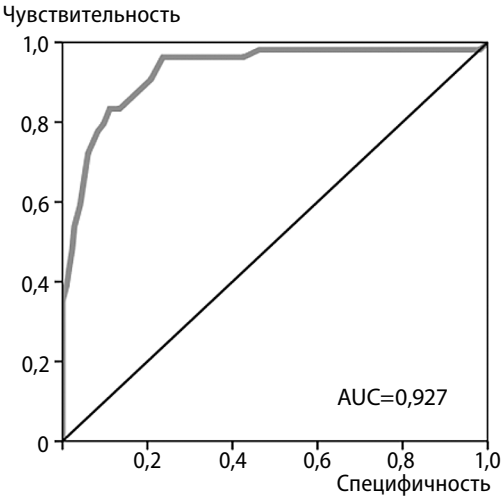


Рисунок 4.
Диагностическая значимость балльной системы оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии в определении показаний к проведению трансплантации печени у детей (ROC-анализ).



портальной гипертензии при первой госпитализации были нарушены на $25,0\pm 8,1\%$, и в 1,2% случаев соответствовали тяжелым нарушениям, в 27,7% – умеренным, в 68,9% – незначительным, в 2,2% случаев нарушения отсутствовали (таблица 2). При этом у детей с ЦП в исходе БВ нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии были более выражены, чем у детей без ЦП ($p<0,001$) (рисунок 3), и соответствовали тяжелым нарушениям в 4,0% случаев, умеренным нарушениям – в 77,8% и незначительным нарушениям – в 18,2% случаев.

Через 6 и 12 месяцев от начала терапии структура печени и выраженность портальной гипертензии были нарушены на 25,0–95,0% (т.е. степень нарушений соответствовала умеренной и тяжелой) в 20,0% и 17,9% случаев соответственно, а на 0,0–24,0% (т.е. степень нарушений соответствовала незначительной или их отсутствию) – в 80,0% и 82,1% случаев соответственно, что свидетельствует о возможности использования данной системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии для оценки эффективности терапии при наблюдении в динамике.

При наиболее оптимальном соотношении чувствительности и специфичности, составляющих

соответственно 72,2% и 94,4%, пороговое значение степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии для определения показаний к трансплантации было 40,0% и более. ROC-анализ балльной системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии на момент первой госпитализации пациентов с БВ, включающее детей, которым в последствии была проведена плановая трансплантация печени, показал, что она обладает высокой значимостью в определении показаний к проведению трансплантации печени ($AUC=0,927$) (рисунок 4).

Таким образом, балльные системы оценки степени нарушения структуры и функции печени могут быть объективным критерием оценки выраженности поражения печени, контроля ее изменений в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии, быть критерием показаний к трансплантации печени и определения сроков ее проведения, применяться для создания «модели пациента» с БВ с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, а также использоваться при проведении медико-социальной экспертизы детей для установления степени нарушения структуры и функции печени при определении категории «ребенок-инвалид».

Литература

1. Bull P.C., Thomas G.R., Rommens J.M., Forbes J.R., Cox D.W. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:327–37.
2. Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I., Pellequer J.L., Wasco W., Ross B., Romano D.M., Parano E., Pavone L., Brzustowicz L.M., Devoto M., Peppercorn J., Bush A.I., Sternlieb I., Pirastu M., Gusella J.F., Evgrafov O., Penchaszadeh G.K., Honig B., Edelman I.S., Soares M.B., Scheinberg I.H., Gilliam T.C. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344–50.
3. Petrukhin K., Fischer S.G., Pirastu M., Tanzi R.E., Chernov I., Devoto M., Brzustowicz L.M., Cayanis E., Vitale E., Russo J.J., Matseoane D., Boukhgalter B., Wasco W., Figus A.L., Loudianos J., Cao A., Sternlieb I., Evgrafov O., Parano E., Pavone L., Warburton D., Ott J., Penchaszadeh G.K., Scheinberg I.H., Gilliam T.C. Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. *Nat Genet* 1993;5:338–43.
4. Yamaguchi Y., Heiny ME, Gitlin JD. Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:271–7.
5. Ala A., Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397–408.
6. Dhawan A., Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Hatsiyianakis L., Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441–8.
7. Pugh R.N. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices / R.N. Pugh, I.M. Murray-Lyon, J.L. Dawson, M.C. Pietroni, R. Williams // *Br.J. Surg.* 1973. Vol. 60(8). P. 646–649.
8. Child C. G. Surgery and portal hypertension / C.G. Child, J.G. Turcotte // *Major Probl. Clin. Surg.* 1964. Vol.1. P. 1–85.
9. Cholongitas E. Systematic review: The model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? / E. Cholongitas, G.V. Papatheodoridis, M. Vangeli, N. Terreni, D. Patch, A.K. Burroughs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22 (11–12). P. 1079–1089.
10. Шифф Ю. П. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю.П. Шифф, М.Ф. Коррел, У.С. Медрей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 592с.
11. Kamath P.S. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease / P.S. Kamath, R.H. Wiesner, M. Malinchoc, W. Kremers, T.M. Therneau, C.L. Kosberg, G. D'Amico, E.R. Dickson, W.R. Kim // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. P. 464–470.
12. Malinchoc M. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts / M. Malinchoc, P.S. Kamath, F.D. Gordon, C.J. Peine, J. Rank, P.C. ter Borg // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 864–871.
13. Wiesner R.H. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation / R.H. Wiesner, S.V. McDiarmid, P.S. Kamath, E.B. Edwards, M. Malinchoc, W.K. Kremers, R.A.F. Krom, W.R. Kim // *Liver Transplant.* 2001. Vol. 7. P. 567–580.
14. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья / Пер. Г.Д. Шостка, В.Ю. Ряснянского, А.В. Квашина и др. ВОЗ: Женева, 2001. 342 с.
15. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: Child and youth version. Geneva: World Health Organization; 2007. 299p.
16. WHO Family of International Classifications Network Annual Meeting 2010. October 16–22, 2010 [Electronic resource]. World Health Organization [Official website]. 2010. URL: <http://www.who.int/classifications/network/>
17. WHOIC 2010_ExecutiveSummary_FIN.pdf (accessed: 09.01.2015).
18. Вольнец Г.В., Потапов А.С., Полякова С.И., Александров А.Е., Сенякович В.М., Сурков А.Н., Четкина Т.С., Евлюхина Н.Н., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 4. С. 47–51.
19. Намазова-Баранова Л.С., Вольнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Ким Э.Ф., Филин А.В., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Сенякович В.М., Ильин А.Г., Ильин А.Г., Конова С.Р., Пахомовская Н.Л., Варичкина М.А., Скворцова Т.А. Способ определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей Патент на изобретение RU256183628.05.2014.
20. Вольнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Филин А.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Пахомовская Н.Л., Аникин А.В., Зеликович Е.И. Определение степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 1 (113). С. 28–35.
21. Вольнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Потапов А.С., Хавкин А.И., Филин А.В., Сурков А.Н., Пахомовская Н.Л., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей с позиций международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 7 (119). С. 31–37.
22. Loudianos G., Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353–64.
23. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M., Cox D., Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139–42.
24. Nicastro E, Loudianos G, Zancan L, D'Antiga L, Maggiore G, Marcellini M. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease. *J Hepatol* 2009;50:555–61.
25. El Balkhi S, Trocillo JM, Poupon J, Chappuis P, Massicot F, Girardot-Tinant N, Woimant F. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 2011;412:2254–60.
26. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010;52:1948–56.
27. Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089–111.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671–85.
29. The Human Gene Mutation Database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=ATP7B>.
30. EASL Clinical Practice Guidelines Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56:671–685.
31. Schilsky ML. Long-term outcome for Wilson disease: 85% good. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;16:1542–3565.
32. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка / И.В. Дворяковский. Москва: Фирма СТРОМ, 2009. 384 с.
33. Knodell R. G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black, T.S. Chen, R. Craig, N. Kaplowitz, T.W. Kiernan, J. Wollman // *Hepatology*. 1981. Vol. 1(5): P. 431–435.
34. Шавров А.А. Изменения верхнего отдела пищеварительного тракта при хронических болезнях печени и портальной гипертензии у детей: дисс. ... д-ра. мед. наук: шифр спец. М., 1998. 293с.