

Дифференциальный диагноз синдрома цитолиза у ребенка 4 лет

Кандоба О. Н.¹, Горбунов С. Г.^{1,2}

¹ ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Россия

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Россия

Для переписки:
Горбунов
Сергей Георгиевич
e-mail:
gsgsg70@mail.ru

Резюме

Введение. Синдром цитолиза является неспецифической реакцией гепатоцитов на действие повреждающих факторов, в основе которого лежит нарушение проницаемости мембран клеток печени и их органелл, что приводит к выходу внутриклеточных ферментов в плазму крови. При этом повреждающие факторы могут быть как инфекционными, так и неинфекционными, что требует дифференцированного подхода при верификации клинического диагноза.

Описание случая. В статье рассматривается клинический случай длительного наблюдающегося синдрома цитолиза у ребенка 4 лет, а также сложный и длительный поэтапный

путь дифференциальной диагностики этого состояния, который позволил в конечном итоге установить верный диагноз и определить тактику ведения данного пациента. Для этого пациенту не только выполнялись анализы крови на маркеры вируса гепатита С, аминотрансферазы и креатинфосфокиназу, но и генетические исследования в динамике.

Заключение. Авторы обращают внимание на то, что не всякое повышение активности аминотрансфераз является проявлением вирусного гепатита. Следует тщательно собирать анамнез и проводить углубленное лабораторное обследование для верификации причины развившегося синдрома цитолиза.

EDN: QRPYCR



Ключевые слова: синдром цитолиза, хронический гепатит С, мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера

Differential diagnosis of cytolysis syndrome in a 4-year-old child

O. N. Kandoba¹, S. G. Gorbunov^{1,2}

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, 115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62, Russia

² Russian Medical Academy of Continuig Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Summary

Introduction. Cytolysis syndrome is a nonspecific reaction of hepatocytes to the action of damaging factors, which is based on a violation of the permeability of the membranes of liver cells and their organelles, which leads to the release of intracellular enzymes into the blood plasma. At the same time, damaging factors can be both infectious and non-infectious, which requires a differentiated approach when verifying the clinical diagnosis.

Description of the case. The article considers a clinical case of a long-term observed cytolysis syndrome in a 4-year-old child, as well as a complex and lengthy step-by-step way of differential

diagnosis of this condition, which eventually allowed to establish the correct diagnosis and determine the tactics of management of this patient. To do this, the patient not only underwent blood tests for markers of hepatitis C virus, aminotransferase and creatine phosphokinase, but also genetic studies in dynamics.

Conclusion. The authors draw attention to the fact that not every increase in the activity of aminotransferases is a manifestation of viral hepatitis. anamnesis should be carefully collected and an in-depth laboratory examination should be carried out to verify the cause of the developed cytolysis syndrome.

Corresponding author:

Sergey G. Gorbunov

e-mail:

gsgsg70@mail.ru

Keywords: cytolysis syndrome, chronic hepatitis C, Duchenne-Becker muscular dystrophy

Введение

Синдром цитолиза (цитолитический синдром, синдром нарушения целостности гепатоцитов) представляет собой неспецифическую реакцию клеток печени на действие повреждающих факторов. В основе синдрома цитолиза лежит нарушение проницаемости мембран гепатоцитов, их органелл, что приводит к выходу внутриклеточных ферментов в плазму крови.

Иногда повреждаются только клеточные мембраны, чаще – еще и цитоплазма, а также отдельные клетки в целом. Обычно на начальных стадиях цитолиза изменяется состояние липидного слоя мембран (в частности, нарастает перекисное окисление липидов), и оболочка гепатоцита становится более проницаемой для внутриклеточных ферментов.

Материалы и методы

Индикаторами цитолиза являются аминотрансферазы – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), γ -глутаматтранспептидаза (ГГТ), 5-я фракция

лактатдегидрогеназы (ЛДГ-5) и др. Следует учитывать, что АЛТ, ГГТ и ЛДГ являются цитоплазматическими ферментами, а АСТ – цитоплазматически-митохондриальным фер-

ментом. Это важно знать для косвенной оценки тяжести повреждения гепатоцитов, а иногда и для уточнения его этиологии [1].

Повреждающие факторы в зависимости от этиологии заболевания могут быть разными. К ним относятся: разрушающее действие гепатотропных вирусов при вирусных гепатитах, токсическое действие алкоголя, лекарственных препаратов, липотоксичность при неалкогольной болезни печени, нарушение секреции и транспорта желчных пигментов при холестатических заболеваниях, различные аутоиммунные нарушения, болезни накопления, дефициты различных ферментов, наследственные и генетические нарушения, паразитарные заболевания, острая жировая дистрофия печени и др. [2].

В оценке степени выраженности патологического процесса в печени основное значение придается активности aminотрансфераз АЛТ и АСТ. Для диагностики гепатоцеллюлярных повреждений АЛТ считается более специфичной, чем АСТ, поскольку она преимущественно находится в печени и лишь в малых количествах представлена в других тканях. АСТ также присутствует в скелетной мускулатуре, сердце, почках и поджелудочной железе. Повышение АСТ может наблюдаться при повреждении одного из этих органов, рабдомиолизе. Для оценки тяжести и прогноза большую информацию дают повторные определения aminотрансфераз в крови.

Наиболее часто в клинической практике, в том числе и в детском возрасте, синдром цитолиза встречается при вирусных гепатитах. В настоящее время к числу самых распространенных относится хронический гепатит С (ХГС), при котором повышение aminотрансфераз, как правило, наблюдается в течение длительного времени и может не сопровождаться какой-либо симптоматикой или симптомы могут быть стертыми и слабо выраженными – в основном в виде астенического и диспептического синдромов [3, 4]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения 58 млн человек в мире страдают ХГС, из них около 3 млн – это дети и подростки. В России по статистике зарегистрировано более 3,5 млн больных ХГС [5]. У 20–30% пациентов с ХГС в течение 15–20 лет развиваются такие осложнения как цирроз печени, печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная карцинома.

К числу редких наследственных заболеваний, сопровождающихся синдромом цито-

лиза, относится прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера – это патология, сцепленная с X-хромосомой, проявляется, как правило, в первые 3–5 лет жизни ребенка и характеризуется мышечной слабостью, затруднением движений, нарушением моторной функции и физического развития [6]. Такие дети начинают поздно ходить, часто спотыкаются, их походка неустойчива. У них нечеткая речь, снижается интеллект, развивается кардиомиопатия, повышается уровень aminотрансфераз и креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. Окончательный диагноз выставляется после проведения генетического обследования [7].

Вниманию заинтересованных специалистов предлагается описание следующего клинического случая, наблюдаемого нами в Референс-центре (центре компетенций) по контролю заболеваемости вирусными гепатитами у детей Московской области в ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области».

Пациент Л., 4-х лет, поступил на обследование 01.03.2023 г. Жалоб при обращении активно не предъявлял. Со слов бабушки, направлен к инфекционисту в связи с обнаружением перед плановой госпитализацией в неврологическое отделение суммарных антител к вирусу гепатита С (ВГС). Анамнез заболевания: при обследовании в биохимическом анализе крови от 21.12.2022 г. впервые выявлены суммарные антитела к ХГС, которые вновь были обнаружены в биохимическом анализе крови, взятом в динамике 11.01.2023 г. В 2021 г. этих антител у ребенка не было. За прошедший год оперативных вмешательств, инвазивных медицинских манипуляций и процедур не было, стоматолога не посещал. Ребенок проживает с отцом и бабушкой, оба обследованы на маркеры ВГС – здоровы; статус матери в отношении ВГС неизвестен, с ребенком она не общается.

Анамнез жизни: мальчик от 2-й беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени, многоводия и кольпита, 2-х срочных родов с весом 2810 г и ростом 51 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. С рождения выставлен диагноз: двусторонняя расщелина твердого и мягкого неба, левосторонняя расщелина верхней губы, пиелозктазия левой почки 9x5 мм, гепатоспленомегалия. При проведении аудиологического скрининга зарегистрирована тугоухость с обеих сторон. С 4-х месяцев отмечается

повышение уровня АЛТ до 280 ЕД/л и АСТ до 251 ЕД/л, из-за чего в сентябре 2018 г. после консультации челюстно-лицевым хирургом в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» отложено плановое оперативное лечение порока развития твердого и мягкого неба, а также верхней губы, рекомендовано дообследование.

В октябре 2018 г. обследован в стационаре, сохранялось повышение уровня аминотрансфераз на прежнем уровне, КФК также превышала норму в 27 раз, достигая 8124 ЕД/л. Инфекционная патология исключена. Генетическое обследование в октябре 2018 г. патологии не выявило. В течение следующего года у ребенка сохранялись на прежнем уровне АЛТ, АСТ и КФК. При повторном обследовании в ФГБНУ Медико-генетическом научном центре РАН 07.06.2019 г. выставлен диагноз: высоковероятная мышечная дистрофия Дюшенна, подтвержденная выявленной нуклеотидной заменой методом секвенирования по Сэнгеру. Рекомендовано наблюдение невролога и ортопеда. В июле 2019 г. и январе 2020 г. ребенок прооперирован по поводу врожденного порока развития. 25.03.2021 г. неврологом в ФГБНУ МГНЦ РАН выставлен диагноз: прогрессирующая пояснично-крестцовая мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, обусловленная с. 1286C>G (p.Ser429Ter в экзоне 11 гена DMD), стадия ранних проявлений.

Прививочный анамнез: вакцинирован по индивидуальному календарю. Эпидемиологический анамнез: детские дошкольные уч-

реждения не посещает, никуда не выезжал, контакты с инфекционными больными отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

Объективно при осмотре: состояние средней тяжести, температура тела 36,5°C, активный, сознание ясное. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые, сыпи нет. Слизистые оболочки обычной окраски, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Мышечный тонус снижен в нижних конечностях. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные, подвижные при пальпации, кожа над ними не изменена. Носовое дыхание свободное. При аускультации в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания – 26 в минуту. Тоны сердца ясные ритмичные. Частота сердечных сокращений – 110 ударов/минуту. Живот мягкий, безболезненный при глубокой пальпации. Печень и селезенка из-под реберной дуги не выступают. Стул и мочеиспускание в норме.

Данные лабораторного обследования: клинический анализ крови от 01.03.2023 г. – без патологии. Биохимический анализ крови от 01.03.2023 г.: АЛТ – 439,46 ЕД/л, АСТ – 265,3 ЕД/л, ГГТ – 6,72 ЕД/л, ЩФ – 110,73 ЕД/л, общий билирубин – 5,62 мкмоль/л, прямой билирубин – 1,77 мкмоль/л, непрямого билирубин – 3,85 мкмоль/л. Анализ крови (качественный) методом ИФА от 01.03.2023 г. на IgM к ВГС – отрицательный, на IgG к ВГС – положительный. Анализ крови методом ПЦР от 01.03.2023 г. на РНК ВГС – отрицательный.

Обсуждение

Таким образом, при обследовании выявлено повышение уровня аминотрансфераз при отрицательных маркерах активной фазы ХГС и наличии лишь антител класса IgG к ВГС, что свидетельствует о встрече с данным вирусом. Синдром цитолиза обусловлен в таком случае, вероятно, наличием наследственной генетической патологии.

Учитывая жалобы на слабость в ногах, данные анамнеза (заболевание прогрессирует с раннего возраста, перенес дважды оперативные вмешательства), объективного осмотра (снижение мышечного тонуса в нижних конечностях) и лабораторного обследования (сохранение стойкого умеренного повышения уровня АЛТ и АСТ, значительное повыше-

ние уровня КФК, отрицательные результаты обследования на маркеры, свидетельствующие о репликации ВГС, при обнаружении только IgG к ВГС, положительный результат генетического обследования), ребенку выставлен клинический диагноз: основной – контакт с больным или возможность заражения ВГС; сопутствующий – прогрессирующая пояснично-конечностная мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, обусловленная с. 1286C>G (p.Ser429Ter в экзоне 11 гена DMD), стадия ранних проявлений. Рекомендации: наблюдение участковым педиатром, неврологом и ортопедом; обследование в динамике через 6 месяцев на IgM, IgG к ВГС и методом ПЦР на РНК ВГС в крови.

Заключение

Цель демонстрации данного клинического случая – показать трудность дифференциальной диагностики синдрома цитолиза у ребенка 4-х лет с врожденной генетической патологией и пороками развития челюстно-лицевой области.

Очевидно, что встреча с ВГС могла произойти во время перенесенных неоднократных плановых оперативных вмешательств. Однако следует иметь в виду, что не каждая встреча с ВГС реализуется в виде развития у инфицированного ХГС. Не исключено, что ребенок мог

получить только антитела класса IgG к ВГС, а не сам вирус. В таком случае при динамическом наблюдении они обычно исчезают через 6–12 месяцев. Врачам различных специальностей при выявлении синдрома цитолиза у пациентов следует направлять их на консультацию к инфекционисту для проведения дифференциальной диагностики этого состояния, которое может иметь как инфекционные, так и неинфекционные причины, что наглядно показано в приведенном клиническом случае.

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that they have no conflict of interest.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ / FUNDING SOURCE

Статья написана на основании собственного исследования, не финансировалась спонсорами и не является частью гранта.

This article was written based on our own research, and was not funded by sponsors and is not part of a grant.

Кандоба Ольга Николаевна, научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний

Горбунов Сергей Георгиевич, д.м.н., заведующий отделом детских инфекционных заболеваний; профессор кафедры детских инфекционных болезней

Olga N. Kandoba, researcher of the department of children's infectious diseases; *ORCID: 0000-0002-4006-4987*

Sergey G. Gorbunov, MD, head of the department of children's infectious diseases; professor of department children's infectious diseases; *ORCID: 0000-0001-6335-0487, Scopus Author ID: 57193925691*

Литература | References

1. Volynets G.V., Potapov A. S., Skvortsova T. A. et al. Chronic viral hepatitis C in children: problems and prospects. *Vestnik RAMS*. 2014; 11–12: 46–53. (In Russ.)
Волынец Г. В., Потапов А. С., Скворцова Т. А. Хронический вирусный гепатит С у детей: проблемы и перспективы. *Вестник РАМН*. 2014; 11–12: 46–53.
2. Makarova M.A., Baranova I. A. Main hepatic syndromes in practice of internist. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 69–74. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_19.8.69-74.
Макарова М. А., Баранова И. А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 69–74. doi: 10.26442/2075-1753_19.8.69-74.
3. Turkova A., Crichton S., Volynets G. V. et al. Advanced liver disease in russian children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2019 Jul;26(7):881–892. doi: 10.1111/jvh.13093.
4. Volynets G. V., Khavkin A. I. A modern view on the immunological aspects of chronic hepatitis C in children. *Infektsionnye bolezni*. 2020; 18 (1): 67–76. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2020-1-67-76.
5. Chronic viral hepatitis C (CVHV) in children (guidelines). St.-Petersburg, 2021: 72 p. (In Russ.)
Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у детей (методические рекомендации). СПб., 2021: 72 с.
6. Progressive Duchenne muscular dystrophy. Becker's progressive muscular dystrophy (clinical recommendations). Moscow, 2021: 68 p. (In Russ.)
Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера (клинические рекомендации). М., 2021: 68 с.
7. Gaynetdinova D.D., Novoselova A. A. Current diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 101 (4): 530–537. (In Russ.) doi: 10.17816/KMJ2020-530.
Гайнетдинова Д. Д., Новоселова А. А. Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна. *Казанский медицинский журнал*. 2020; 101 (4): 530–537.