



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт
им. М.Ф. Владимирского
(МОНИКИ)

Фиброкистозная болезнь печени: врожденный фиброз печени с комплексами фон Мейенбурга

А.О. Буеверов, д.м.н., проф.^{1,2}, М.В. Калашников^{1,2}, С.В. Коблов, к.м.н.²,
П.О. Богомолов, к.м.н.²

Адрес для переписки: Михаил Владиславович Калашников, mk1408@mail.ru

Для цитирования: Буеверов А.О., Калашников М.В., Коблов С.В., Богомолов П.О. Фиброкистозная болезнь печени: врожденный фиброз печени с комплексами фон Мейенбурга. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 84–88.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-84-88

Описан клинический случай портально-гипертензионной формы фиброкистозной болезни печени – врожденного фиброза печени с комплексами фон Мейенбурга у 36-летней женщины. Поводом для обследования послужила случайно выявленная тромбоцитопения. Были исключены вирусные, токсические, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, а также гематологическая патология. Поражение почек у пациентки отсутствовало. Установить диагноз удалось по патогномоничной гистологической картине печени. Ввиду отсутствия возможности воздействия на процесс фиброгенеза пациентка проконсультирована трансплантологом, рекомендовано динамическое наблюдение.

Ключевые слова: фиброкистозная болезнь печени, врожденный фиброз печени, комплексы фон Мейенбурга, диагностика, лечение

Введение

Термин «фиброкистозная болезнь печени» (ФКБП) объединяет группу генетически детерминированных заболеваний желчевыводящих путей, характеризующихся аберрантным морфогенезом желчных протоков и приводящих к формированию сегментарных расширений и фиброзу. ФКБП характеризуется уникальным патогенезом, в основе которого лежит аномальное развитие эмбриональной протоковой пластинки. Протоковые пластинчатые мальформации, в зависимости от анатомического уровня, подразделяются на комплекс фон Мейенбурга, врожденный фиброз печени, болезнь и синдром Кароли, а также кисты холедоха (таблица [1–3]). В 1961 г. D. Kerr впервые применил термин «врожденный фиброз печени» (ВФП) для описания отличного от цирроза септального фиброза печени, диагностируемого преимущественно в детском или подростковом возрасте [4].

ФКБП относится к гораздо более широкой группе болезней развития, обозначаемых как цилиопатии. Клеточные реснички могут быть подвижны или нет. Подвижные участвуют в регуляции транспорта жидкости через эпителиальный барьер; их дисфункция ассоциирована с такими патологическими состояниями, как бронхоэктазы, *situs viscerum inversus* и бесплодие. Неподвижные реснички – это сенсорные органеллы, экспрессируемые поляризованными эукариотическими клетками, включая холангициты и эпителиальные клетки почечных канальцев. Они содержат группу белков, опосредующих межклеточные взаимодействия. Цилиопатии, обусловленные дефектами неподвижных белков ресничек, приводят, в частности, к дисгенезии протоков, что может вести к развитию кистозных образований [5, 6]. Поражение гепатобилиарной системы обусловлено мутацией гена *PKHD1*, локализованного на ко-



Классификация фиброкистозной болезни печени по диаметру пораженных протоков [по 1]

Патология	Уровень поражения	Размер
Комплекс фон Мейенбурга	Внутридольковые желчные протоки	< 20 мкм
Врожденный фиброз печени	Междольковые и септальные желчные протоки	20–50 мкм
Болезнь Кароли	Крупные внутripеченочные желчные протоки	> 50 мкм
Синдром Кароли	Междольковые и более крупные внутripеченочные желчные протоки	20–2000 мкм
Кисты холедоха	Внепеченочные желчные протоки	2–8 мм

ротком плече 6-й хромосомы. Этот ген отвечает за синтез белка фиброцистина, который формирует первичные реснички эпителиальных клеток, выстилающих желчные ходы. Фиброцистин также содержится в почечном эпителии, поэтому при anomalies гена *PKHD1* болезнь Кароли нередко сопровождается поликистозом почек. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Помимо нарушений морфогенеза, генетический дефект обуславливает активацию передачи сигналов β -катенина, что ведет к повышению секреции цитокинов и хемокинов (*CXCL1*, *CXCL10*, *CXCL12*, *MCP-1*, *CTGF*), которые способны привлекать макрофаги и мезенхимальные клетки в перибиллиарную область, обеспечивая в конечном итоге прогрессирующее отложение коллагена вокруг измененных протоков [1, 3].

Для ВФП характерно развитие гепатоспленомегалии и портальной гипертензии в отсутствие значимых отклонений со стороны функции печени. Частота диагностики ВФП составляет приблизительно один случай на 10–20 тысяч новорожденных [2, 7]. Описания отдельных клинических случаев в основном относятся к новорожденным и детям с комбинацией ФКБП и поликистозной болезни почек [8–11]. Выделяют четыре клинических фенотипа ФКБП [1]:

- 1) портально-гипертензионный – с гепатоспленомегалией, цитопенией, кровотечениями из варикозно-расширенных пищевода и желудка;
- 2) холестатический – с кожным зудом, рецидивирующим холангитом, внутripеченочным холестиазом;
- 3) смешанный;
- 4) латентный.

В русскоязычной литературе на момент подготовки статьи (декабрь 2024 г. – январь 2025 г.) наблюдений портально-гипертензионного ВФП с комплексами фон Мейенбурга мы не встретили.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 36 лет, домохозяйка. Ранее диагностированных хронических заболеваний и отягощенного по заболеваниям печени семейного анамнеза не имела, алкоголь в токсических дозах не употребляла. В 2023 г. при плановом обследовании впервые было обращено внимание на снижение уровня тромбоцитов до 74 тыс/мкл по Фонио при нормальных уровнях гемоглобина (129 г/л) и лейкоцитов (4,32 тыс/мкл) периферической крови.

Жалоб на самочувствие пациентка не предъявляла, при физикальном исследовании были выявлены умеренно выраженные гепатомегалия и спленомегалия. При последующем обследовании в сентябре 2024 г. сохранялась тромбоцитопения, при биохимическом анализе крови отмечали нормальную активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и увеличение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 2,5 норм. Поверхностный антиген вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита С не обнаруживались. Сывороточные уровни общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, протромбина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ферритина, церулоплазмينا, альфа1-антитрипсина, иммуноглобулинов А, М и G, а также суточная экскреция меди с мочой находились в пределах референсных значений. При компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием в октябре 2024 г. были отмечены гепатоспленомегалия и неровность контуров печени, а также диспропорция сегментов печени, проявляющаяся гипертрофией 1-го и 4-го сегментов печени и гипотрофией 5-го и 6-го сегментов. Размеры печени составляли 236 × 120 × 120 мм, селезенки – 182 × 17 × 60 мм, воротной вены – 10 мм, селезеночной вены – 9 мм. Других патологических изменений органов брюшной полости, в т.ч. аномалий развития и тромбозов сосудов портальной венозной системы и патологических изменений паренхимы почек не было выявлено. Медиана жесткости печени при эластографии составила 14,6 кПа, что соответствовало стадии фиброза F4 по METAVIR. При эзофагогастродуоденоскопии варикозно расширенные вены пищевода или желудка отсутствовали. Была также проведена трепанобиопсия, которая позволила исключить гематологическое заболевание.

Таким образом, результаты проведенного обследования позволили предположить наличие хронического заболевания печени, осложненного портальной гипертензией. Вместе с тем не было выявлено специфических изменений лабораторных показателей, которые могли бы указывать на причину развития заболевания. С целью установления характера поражения печени в октябре 2024 г. выполнена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании биоптата наблюдали большое количество

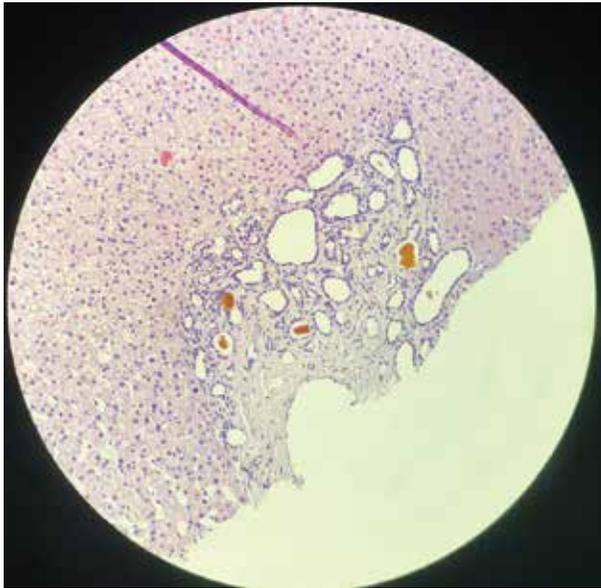


Рис. 1. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 40. Расширенный портальный тракт с многочисленными желчными протоками, часть из которых с расширенным просветом. Эпителий кубический, однорядный, без атипии. В просветах отдельных протоков желчь

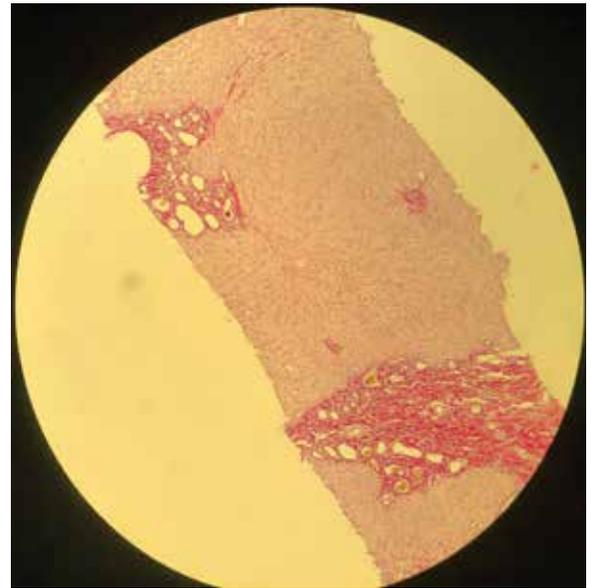


Рис. 3. Окраска по Ван Гизону, ув. × 40. Хорошо видна грубая фиброзная строма портальных трактов и тонкие фиброзные септы. Множественные микрогамартомы (комплексы фон Мейенбурга)

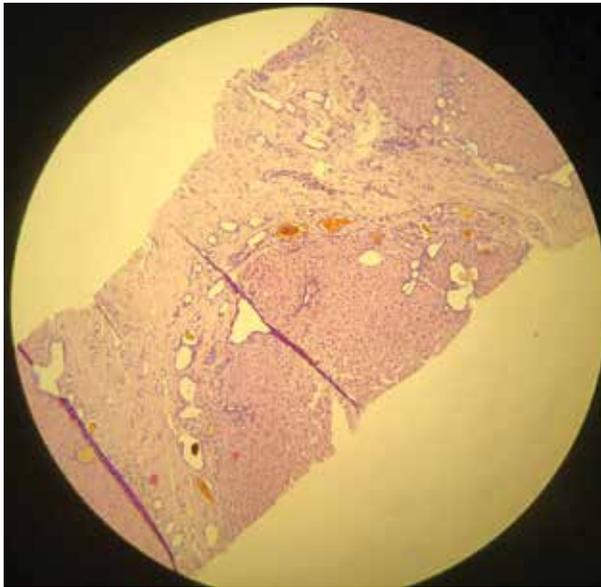


Рис. 2. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 40. Портальные тракты фиброзированы с пролиферацией протоков и наличием плотных смыкающихся порто-портальных септ с тенденцией к формированию микронодулярных структур

мелких сливающихся островков малоклеточной фиброзной стромы с многочисленными тубулярными структурами, выстланными кубическим эпителием без признаков атипии, с просветами различного диаметра, формы и заполненными желчью. Гистологическая картина соответствовала множественным микрогамартомам (комплексы фон Мейенбурга)

с кистозно расширенными протоками и интраканаликулярным холестазом (рис. 1–3).

Таким образом, результаты проведенного обследования позволили диагностировать ВФП с комплексами фон Мейенбурга. Назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК, Урдокса®) 750 мг/сут с целью возможного замедления пролиферации желчных протоков. С учетом риска прогрессирования портальной гипертензии и развития злокачественных опухолей печени пациентке рекомендовано наблюдение у гепатолога и трансплантолога.

Обсуждение

В нашем клиническом наблюдении мы представили редкий вариант ВФП, характеризовавшийся сочетанием аномалий развития фиброзной стромы печени и системы желчевыводящих протоков (комплексы фон Мейенбурга). Диагноз был установлен на основании специфической морфологической картины в биоптате печени. Заболевание протекало бессимптомно, значимых изменений лабораторных показателей, кроме секвестрационной тромбоцитопении умеренной степени выраженности и изолированного умеренного повышения активности ГГТП, не наблюдалось. Единственным клиническим проявлением заболевания стала гепатоспленомегалия, развившаяся вследствие пресинусоидальной портальной гипертензии, обусловленной прогрессирующим фиброзом печени. К особенностям данного клинического случая относится также отсутствие поликистозных изменений почек.

Эффективные стратегии замедления печеночного фиброгенеза на сегодняшний день отсутствуют. Ввиду невозможности проведения этиотропной

Урдокса®

Комплексное лечение
заболеваний печени
и желчевыводящих
путей **под ключ**



клинически
подтвержденная
эффективность
и безопасность¹⁻⁸



высокая репутация
у гастроэнтерологов¹¹



минимальный риск
дефектуры, все формы
выпуска производятся
в России¹²



¹ Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Зиновьева Е.Н., Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012, №4 с.24-28. ² Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита, терапевтические подходы. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эффективная фармакотерапия. 2011, №2, с.36-43. ³ Эффективность урсодезоксихолиевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Смазьваева Е.В., Иванов С.В., Оришак Е.А., Лалинский И.В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013, №11, с.26-30. ⁴ Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Трухан О.И., Викторова И.А. Медицинский совет, 2016, №14, с.109-115. ⁵ Эсаулenco Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолиевой кислоты (Урдокса) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журнал инфектологии, 2011; 3; с.42-45. ⁶ Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза // Terra Medica. 2012, №2, с.9-17. ⁷ Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4TE Арт. 2011. С. 8. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодезоксихолиевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор.Ру. Гастроэнтерология, 2015, №12 (113), С.50-56. ⁹ Данные PIndex - 4 квартал 2024. ¹⁰ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=147c584d-a6d1-4fa7-b892-7194f68011cc. Инструкции по медицинскому применению препарата Урдокса® РУ ЛП-№(000544) от 26.03.2024, РУ ЛП-№(001340) от 29.03.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
И МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ



терапии, лечение ВФП направлено на профилактику осложнений портальной гипертензии: лигирование варикозно расширенных вен пищевода и желудка, трансъюлярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование и т.д. Назначение УДХК было обусловлено данными в отношении замедления пролиферации билиарного эпителия. Так, мальформации протоковой пластинки в процессе эмбриогенеза и аномальный рост холангиоцитов представляют собой ключевые патогенетические механизмы поликистозной болезни печени. УДХК и ее конъюгаты рассматриваются в качестве потенциально эффективного средства для лечения поликистоза печени, способствующего

ингибированию роста кистозных холангиоцитов, что продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [12, 13].

Поскольку у этих больных, помимо осложнений портальной гипертензии, повышен риск гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака [1, 14, 15], при прогрессировании ВФП в качестве метода выбора рассматривается трансплантация печени. Показатели выживаемости после трансплантации по поводу ВФП составляют 89, 86 и 76% через год, пять и 10 лет соответственно [1, 14].

Авторы выражают благодарность к.м.н. Т.В. Павловой за подготовку рисунков.

Литература

1. Долгушина А.И. Фиброкистозная болезнь печени. Основы гепатологии. Под ред. А.О. Бувверова. М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2022.
2. Lasagni A., Cadamuro M., Morana G., et al. Fibrocystic liver disease: novel concepts and translational perspectives. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6: 26.
3. Mirza H., Besse W., Somlo S., et al. An update on ductal plate malformations and fibropolycystic diseases of the liver. *Hum. Pathol.* 2023; 132: 102–113.
4. Kerr D., Harrison C.V., Sherlock S.S., et al. Congenital hepatic fibrosis. *Q. J. Med.* 1961; 30: 91–117.
5. Waters A.M., Beales P.L. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediat. Nephrol.* 2011; 26 (7): 1039–1056.
6. Rock N., McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2014; 38 (4): 407–414.
7. Sharbidre K., Zahid M., Venkatesh S.K., et al. Imaging of fibropolycystic liver disease. *Abdom. Radiol.* 2022; 47 (7): 2356–2370.
8. Растольцев К.В., Кузьмичева И.А., Михайлов В.М. и др. Пренатальная диагностика аутосомно-рецессивного поликистоза почек и врожденного фиброза печени. *Детская больница.* 2013; 1: 64–67.
9. Сурков А.Н., Гундобина О.С., Лозоватор А.Л. и др. Течение редкой формы врожденного фиброза печени у ребенка после портосистемного шунтирования. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 2: 35–41.
10. Liu Y., Zhu P., Tian J. Case report: Rare genetic liver disease – a case of congenital hepatic fibrosis in adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1344151.
11. Li D., Qin J., Sun S., et al. Congenital hepatic fibrosis and coexistent retinal macular degeneration: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (35): e16909.
12. Perugorria M.J., Labiano I., Esparza-Baquer A., et al. Bile acids in polycystic liver diseases: triggers of disease progression and potential solution for treatment. *Dig. Dis.* 2017; 35 (3): 275–281.
13. Caballero-Camino F.J., Rivilla I., Herraes E., et al. Synthetic conjugates of ursodeoxycholic acid inhibit cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease. *Hepatology.* 2021; 73 (1): 186–203.
14. Wu W.K., Ziogas I.A., Izzy M., et al. Liver transplantation for congenital hepatic fibrosis. *Transpl. Int.* 2021; 34 (7): 1281–1292.
15. Kumar K., Almanea H., Broering D., Shagrani M. Early Hepatocellular carcinoma associated with fibrocystic liver disease in a 10-year-old child: a case report. *Transplant Proc.* 2019; 51 (9): 3147–3149.

Fibrocystic Liver Disease: Congenital Hepatic Fibrosis with von Meyenburg Complexes

A.O. Bueverov, PhD, Prof.^{1,2}, M.V. Kalashnikov^{1,2}, S.V. Koblov, PhD², P.O. Bogomolov, PhD²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Contact person: Mikhail V. Kalashnikov, mk1408@mail.ru

The report is devoted to the description of a clinical case of portal-hypertensive form of fibrocystic liver disease – congenital liver fibrosis with von Meyenburg complexes in a 36-year-old woman. The reason for the examination was accidentally detected thrombocytopenia. Viral, toxic, autoimmune liver diseases, storage diseases, and hematologic pathology were excluded. Renal involvement was absent in the patient. The diagnosis was confirmed by pathognomonic histopathological picture. Due to the lack of possibility to influence the process of fibrogenesis, a patient was consulted by a transplant surgeon and dynamic follow-up was recommended.

Keywords: fibrocystic liver disease, congenital liver fibrosis, von Meyenburg complexes, diagnosis, treatment