

ство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 134–175.

3. *Насонов Е.Л.* Проблемы остеопороза у мужчин // Рус. мед. ж. — 2003. — Т. 11, №23. — С. 56–59.

4. *Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж.* Остеопороз. Пер с англ. — СПб.: Бином, 2000. — 560 с.

5. *Шараев П.Н.* О диагностическом значении показателей обмена коллагена и гликопротеинов при эндогенных интоксикациях // Клини. лаб. диагн. — 2001. — №9. — С. 9–10.

6. *Dempster D.W., Arlot M.A., Meunier P.J.* Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* — 1983. — Vol. 35. — P. 410–417.

7. *Gordon G.G., Lieber C.S.* Alcohol, hormones and metabolism / *Medical and National Complications of Alcoholism*. — 1992. — P. 55–90.

8. *Hodgson S.F., Dickson E.R.* Rates of cancellous

bone remodeling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis // *Bone*. — 1993. — Vol. 14. — P. 819–827.

9. *Jackson J.A., Kleerekoper M.* Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology and prevention // *Medicine (Baltimore)*. — 1990. — Vol. 69. — P. 137–152.

10. *Lechleitner P., Krimbacher E., Genser N. et al.* Bone mineral densitometry in dialyzed patients: quantitative computed tomography versus dual photon absorptiometry // *Bone*. — 1994. — Vol. 15. — P. 387–391.

11. *Manning P.J., Evans M.C., Reid I.R.* Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — Vol. 36. — P. 229–234.

12. *Tamura T., Udagawa N., Takahashi N. et al.* Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin-6 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90. — P. 11924–11928.

УДК 616.233-002.2:007.64056.7:053.2: 616.36-008.811.6

02

## СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

*Олеся Васильевна Кондратьева\*, Наталья Викторовна Рылова*

*Казанский государственный медицинский университет*

### Реферат

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвящённой состоянию гепатобилиарной системы у детей с муковисцидозом. В связи с увеличением продолжительности жизни больных муковисцидозом в последние десятилетия возрастает и частота осложнений со стороны гепатобилиарной системы (холестатический гепатит, портальная гипертензия, цирроз печени), которая, по данным различных авторов, составляет от 20 до 80%. Наиболее выраженные изменения печени и жёлчного пузыря свойственны детям с умеренной лёгочной симптоматикой и преимущественно кишечной формой заболевания. Факторы риска поражения печени при муковисцидозе — панкреатическая недостаточность, «тяжёлая» мутация, мужской пол, мекониальный илеус в анамнезе и ранний возраст при выставлении диагноза. Комплексная ультразвуковая оценка состояния паренхимы печени и кровотока по сосудам портальной системы и сосудам чревного ствола позволяет уточнить выраженность фиброза и выявить начальные признаки портальной гипертензии. Магнитно-резонансная томография может подтвердить наличие цирроза печени и выявить коллатеральную циркуляцию, связанную с портальной гипертензией. Магнитно-резонансная холангиография и радионуклидная томография позволяют определить состояние внутри- и внепечёночной желчевыводящей системы. В настоящее время нет эффективных методов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени. Существуют сообщения о благоприятных эффектах препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Перспективные направления терапии — трансплантация печени и генная инженерия. При синдроме портальной гипертензии применяются методы консервативного, эндоскопического и хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, гепатобилиарная система, ультразвуковая диагностика, урсодезоксихолевая кислота.

**THE CONDITION OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS** *O.V. Kondratieva, N.V. Rylova. Kazan State Medical University.* Presented was an overview of domestic and foreign literature on the condition of the hepatobiliary system in children with cystic fibrosis. Due to an increasing life expectancy of cystic fibrosis patients in the last decade, the frequency of complications from the hepatobiliary system (cholestatic hepatitis, portal hypertension, liver cirrhosis), which, according to various authors, range from 20 to 80%, also increases. The most pronounced changes in the liver and the gall bladder are characteristic for children with moderate pulmonary symptoms and predominantly with the intestinal form of the disease. The risk factors for liver damage in cystic fibrosis are — pancreatic insufficiency, «severe» mutation, male sex, meconium ileus in the past medical history and earlier age at which the disease was diagnosed. Complex ultrasound assessment of the liver parenchyma and blood flow in the portal vascular system and in the celiac trunk make it possible to specify the severity of fibrosis and to identify early signs of portal hypertension. Magnetic resonance imaging can confirm the presence of liver cirrhosis and determine collateral circulation associated with portal hypertension. Magnetic resonance cholangiography and radionuclide imaging make it possible to determine the status of intra- and extrahepatic biliary system. There is currently no effective treatment that could prevent the progression of liver damage. There are reports of the beneficial effects of ursodeoxycholic acid drugs. Perspective directions of treatment — liver transplantation and genetic engineering. Methods of conservative, endoscopic and surgical treatment of bleeding esophageal varices are used during the portal hypertension syndrome. **Keywords:** cystic fibrosis, hepatobiliary system, ultrasound diagnosis, ursodeoxycholic acid.

Муковисцидоз — одно из наиболее распространённых среди представителей европеоидной расы аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, которое поражает детей и подростков и сопровождается высокой летальностью. Заболевание характеризуется патологией экзокринных желез жизненно важных органов и систем и обычно имеет тяжёлое течение и неблагоприятный прогноз. Муковисцидоз — важная медико-социальная проблема, связанная с ранней инвалидизацией, необходимостью постоянного лечения и активного диспансерного наблюдения, а также необходимостью ранней диагностики [5].

Распространённость заболевания существенно варьирует в различных географических регионах и этнических группах. Чаще всего муковисцидоз регистрируют среди населения Северной Европы, Северной Америки и Австралии [10, 23]. В России эту патологию выявляют с частотой 1:4900 новорождённых [5]. Средняя продолжительность жизни этих больных в развитых странах составила в 1969 г. 14 лет, в 1990 г. — 28 лет, в 2000 г. — 32 года, в РФ она равнялась в 1997 г. 16 годам, в 2001 г. — 24 годам [9]. Медиана ожидаемой продолжительности жизни в России у мужчин составляет 29 лет, у женщин — 22 года [1].

В клинической картине муковисцидоза доминируют бронхолёгочные изменения, определяя течение и прогноз заболевания более чем у 90% больных. Однако поражение системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы и печени, существенно влияет как на состояние больных, так и на качество их жизни.

В последние 10–15 лет в связи с увеличением продолжительности жизни больных муковисцидозом возросла и частота осложнений со стороны гепатобилиарной системы, которая, по данным разных авторов, составляет от 20 до 80% [7, 11, 13]. По данным зарубежных авторов, осложнения со стороны гепатобилиарной системы становятся второй (после лёгочных осложнений) причиной смерти больных муковисцидозом [16]. В России 5–10% больных муковисцидозом погибают от поражения печени. Поздние проявления муковисцидоза (холестатический гепатит, портальную гипертензию, цирроз печени), нередко обуславливающие летальный исход заболевания, регистрируют всё чаще. Признаки фиброза печени той или иной степени встречаются практически у всех больных муковисцидозом, а у 5–10% пациентов развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии, требующий хирургического лечения [7]. Наиболее выраженные изменения печени и жёлчного пузыря свойственны детям с умеренной лёгочной симптоматикой и преимущественно кишечной формой заболевания. Цирроз очень редко встречается у детей младшего возраста, пик приходится на подростковый возраст [6].

До недавнего времени генез этих изменений считали многофакторным. После открытия гена муковисцидоза были проведены исследования с

целью определения локализации и функций белка трансмембранного регулятора муковисцидоза в гепатобилиарной системе. Было показано, что этот белок находится в апикальных мембранах эпителиальных клеток жёлчных протоков, где развиваются изменения электролитного транспорта, подобные изменениям в бронхолёгочной системе. В результате этого жёлчь становится вязкой, развивается гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаз, который приводит к задержке гепатотоксичных жёлчных кислот, синтезу медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран, избыточному поступлению жёлчи в кровь и ткани и уменьшению количества или даже отсутствию жёлчи в кишечнике [7, 11].

Выделяют несколько факторов, ассоциирующихся с повышенным риском развития поражения печени при муковисцидозе, среди них панкреатическая недостаточность, наличие «тяжёлой» мутации, мужской пол, наличие мекониального илеуса в анамнезе и ранний возраст при выставлении диагноза [14, 15, 20]. Однако роль некоторых из этих факторов, особенно мекониального илеуса, остаётся противоречивой [14]. Ряд авторов полагают, что социальные факторы и воздействие окружающей среды также влияют на клиническое течение поражения печени при муковисцидозе [25].

Обсуждают влияние мутаций в генах  $\alpha_1$ -антитрипсина, маннозосвязанного лектина и глутатион-S-трансферазы как независимых факторов риска поражения печени при муковисцидозе [18, 24]. Наличие субпопуляции лимфоцитов, цитотоксичных по отношению к гепатоцитам и направленных к печёночно-специфическому липопротеину, предполагает роль иммунных механизмов поражения печени [11].

Характерная морфологическая картина поражения печени при муковисцидозе: фокальный билиарный фиброз с явлениями отёка, хронической воспалительной инфильтрацией, пролиферацией жёлчных протоков, скоплениями эозинофильных масс во внутривнутрипечёночных протоках. У некоторых больных эти изменения прогрессируют и ведут к мультилобулярному билиарному циррозу и портальной гипертензии [7, 17].

Первоначальная очаговая локализация цирротических изменений при муковисцидозе может быть обусловлена неоднородным повреждением внутривнутрипечёночных протоков, по мере увеличения вовлечения протоков процесс становится диффузным с переходом в билиарный цирроз. Важно отметить, что при муковисцидозе функции гепатоцитов достаточно долго не страдают, поэтому синтез составных частей жёлчи долго сохраняется на физиологическом уровне [4, 7]. Стеатоз, по данным разных авторов, развивается в 23–67% случаев, часто находясь в ассоциации с нарушениями со стороны нутритивного статуса (дефицит эссенциальных жирных кислот, карнитина и холина) [12].

На ранних стадиях поражение печени при муковисцидозе остаётся бессимптомным. Крайне редко в неонатальном периоде возможны синдром холестаза, холестатический гепатит, мальабсорбция жиров, гипотрофия, витамин К-зависимые геморрагические состояния. Затяжная холестатическая желтуха особенно часто (до 50%) встречается у новорождённых с меконияльным илеусом [19].

Поражения печени у взрослых — транзиторное повышение активности аминотрансфераз, бессимптомная гепатомегалия, гепатоспленомегалия, гиперспленизм, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии, асцит, энцефалопатия, печёночная недостаточность, пониженное питание.

Гепатомегалия может быть вызвана стеатозом, фиброзом, циррозом или недостаточностью кровообращения по правожелудочковому типу у тяжелобольных. Увеличение размеров левой доли печени, пальпируемой в эпигастральной области, может быть первым сигналом серьёзной патологии печени. Симптом «барабанных палочек» отмечают как при заболеваниях печени, так и при поражении лёгких.

Развитие спленомегалии, пальмарной эритемы и телеангиэктазий характерно для цирроза. Спленомегалия часто протекает бессимптомно, но может развиваться инфаркт селезёнки или периспленит. Гиперспленизм коррелирует с тяжестью заболевания.

Несмотря на то, что признаки фиброза той или иной степени встречаются практически у всех больных муковисцидозом, эти изменения лишь в 5–20% случаев приводят к развитию билиарного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии. Клинические признаки печёночной недостаточности у больных муковисцидозом развиваются крайне редко [7].

Желчнокаменная болезнь, по данным зарубежных авторов, встречается приблизительно у 10% больных муковисцидозом [21]. По данным Российского центра муковисцидоза, эта цифра не превышает 3%, что может быть связано с одной стороны, с генетическими особенностями российской популяции, а с другой стороны — с традиционно назначаемой желчегонной терапией [7].

Снижение массы тела и задержка физического развития — частые осложнения муковисцидоза, которые могут усугубиться при развитии заболеваний печени из-за увеличения мальабсорбции жиров и снижения синтеза белков поражённой печенью [4, 7].

При диагностике поражения гепатобилиарной системы при муковисцидозе существенное значение имеют визуальные методы диагностики, в частности ультразвуковые. Комплексная ультразвуковая оценка состояния паренхимы печени и кровотока по сосудам портальной системы и чревного ствола позволяет уточнить выраженность фиброза в ткани печени и выявить

начальные признаки портальной гипертензии. Допплерографические параметры можно использовать как дополнительные критерии определения тяжести течения муковисцидоза [2].

При неясных случаях, а также для выявления клинически важных осложнений применяют компьютерную томографию [3]. Магнитно-резонансная томография может подтвердить наличие цирроза печени и выявить коллатеральную циркуляцию, связанную с портальной гипертензией. Магнитно-резонансная холангиография и радионуклидная томография позволяют определить состояние внутри- и внепечёночной желчевыводящей системы [22].

Вследствие того, что гепатобилиарная система поражена почти у всех детей с муковисцидозом, всем им, независимо от тяжести и длительности заболевания, необходимо регулярно (1 раз в год) проводить полное клинико-лабораторное обследование, включающее клинический осмотр с обязательной антропометрией, общий анализ крови, биохимическое исследование крови с протеинограммой, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При этом детям с выявленным циррозом печени показано более частое и полное обследование (не менее 2 раз в год), включающее полный клинический осмотр, общий анализ крови, биохимическое исследование крови с протеинограммой, коагулограмму, ультразвуковое исследование брюшной полости, доплеровское исследование сосудов гепатобилиарной системы, фиброзофагогастроуденоскопию, консультации хирурга, офтальмолога, невролога [7].

В настоящее время нет эффективных методов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных муковисцидозом. В последнее время внимание учёных привлекает урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которую более 20 лет с успехом используют для растворения холестерина-позитивных камней. Основанием для назначения УДХК при муковисцидозе стало предположение, что она способна вытеснять липофильные (токсичные) кислоты из внутрипечёночной циркуляции. Однако затем появились факты, указывающие на наличие у препарата и других полезных механизмов. УДХК обладает прямым цитопротективным действием благодаря способности молекул образовывать друг с другом димеры и в таком виде встраиваться в мембраны гепатоцитов, тем самым делая их неуязвимыми для цитотоксичных мицелл. При длительном применении она способна вытеснять неполярные, то есть токсичные жёлчные кислоты из жёлчи в результате конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике и секреции в жёлчь. УДХК повышает печёночно-кишечную рециркуляцию, улучшает продвижение жёлчных кислот в жёлчных каналах и, следовательно, увеличивает пассаж жёлчи и выведение жёлчных кислот через кишечник. Кроме того, через механизм обратной связи она снижает всасывание холестерина

на в кишечнике, секрецию холестерина в жёлчь и синтез холестерина в печени, что уменьшает литогенность жёлчи [7, 8].

Для предотвращения кровотечений из варикозно расширенных вен при синдроме портальной гипертензии рекомендуют использовать консервативные (соматостатин, вазопрессин, спиролактон, пропранолол), эндоскопические (склерозирование расширенных вен, лигирование варикозных узлов), хирургические (портальное шунтирование, парциальная спленэктомия и др.) методы лечения [22]. У больных муковисцидозом, осложнённым циррозом печени с портальной гипертензией, операцией выбора в настоящий момент служит эндоскопическое склерозирование вен пищевода. На современном этапе лечение поражений печени является паллиативным и включает коррекцию питания, терапевтическое и хирургическое лечение, в том числе трансплантацию печени. Нужно отметить, что результат трансплантации печени зависит от состояния функций лёгких и состава микробной флоры [15]. Генная инженерия — многообещающий, но пока недоступный метод [7].

Таким образом, поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе — достаточно частое и раннее осложнение данного заболевания. Увеличение продолжительности жизни больных муковисцидозом, отмечаемое в течение последних десятилетий, приводит к возрастанию частоты осложнений со стороны гепатобилиарной системы, что в свою очередь влияет на продолжительность и качество жизни данной категории больных. В связи с этим важны своевременная диагностика поражения гепатобилиарной системы и регулярный контроль течения патологии. Визуальные методы диагностики, прежде всего ультразвуковые, могут способствовать наиболее ранней диагностике и своевременному контролю течения поражения печени. На сегодняшний день в лечении патологии печени применяют препараты УДХК, но методы терапии, способствующие предотвращению поражения печени, не разработаны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни // Пульмонология. — 2001. — №11 — С. 61-64.
2. Дворяковский И.В., Симонова О.И., Дворяковская Г.М. Новые возможности ультразвуковых исследований органов брюшной полости при муковисцидозе у детей // Росс. педиатр. ж. — 2008. — №4. — С. 33-37.
3. Делягин В.М., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Лучевая диагностика поражений печени, жёлчного пузыря и поджелудочной железы при муковисцидозе у детей // SonoAce Internat. — 2003. — №11. — С. 48-53.
4. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // Росс. мед. ж. — 2004. — №3 — С. 5-8.
5. Капранов Н.И. Муковисцидоз. Современное состояние проблемы // Пульмонология. — 2006 (приложение). — С. 5-11.
6. Капустина Т.Ю., Каширская Н.Ю., Неудахин Е.В. Длительное применение урсодезоксихолевой кислоты при поражении печени у больных муковисцидозом // Росс. гастроэнтерол. ж. — 2000. — №2. — С. 61-67.
7. Капустина Т.Ю., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Состояние гепатобилиарной системы у детей, больных муковисцидозом // Пульмонология. — 2006 (приложение). — С. 22-24.
8. Рейзус А.Р., Никитина Т.С. Поддерживающая патогенетическая терапия поражения печени и желчевыводящих путей у детей и подростков с вирусными гепатитами, протекающими на фоне различной соматической патологии // Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2004. — №1. — С. 45-48.
9. Сологуб Т.С., Суборова Т.Н., Гембицкая Т.Е. Сравнительная активность антибиотиков в отношении *Ps. aeruginosa* — ведущего возбудителя респираторной инфекции у больных муковисцидозом и пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии // Пульмонология. — 2006 (приложение) — С. 64-67.
10. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Cystic fibrosis / Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. — Philadelphia, P. Saunders, 2004. — P. 1437-1450.
11. Bush A. Cystic fibrosis in the 21-st century // Basel. Karger. — 2006. — Vol. 34. — P. 251-261.
12. Chen A.H., Innis S.M., Davidson G.F. Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine excretion is increased in children with cystic fibrosis and is associated with plasma homocysteine, Sadenosylhomocysteine, and Sadenosylmethionine // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 81. — P. 686-691.
13. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 529-536.
14. Corbett K., Kelleher S., Rowland M. Cystic fibrosis-associated liver disease: a population-based study // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 145. — P. 327-332.
15. Akata D., Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis // Eur. J. Radiol. — 2007. — Vol. 61. — P. 11-17.
16. Efrati O., Barak A. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 15. — P. 1073-1078.
17. Fustik S., Trajkovska M., Jankovska T. Screening for liver disease in cystic fibrosis: analysis of clinical and genetic risk factors for its development // Turk. J. Pediatr. — 2008. — Vol. 50. — P. 526-532.
18. Henrion-Caude A., Flamant C., Roussey M. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 913-917.
19. Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic fibrosis. — London: Chapman & Hall, 1995. — P. 281-292.
20. Lamireau T., Monneret S., Martin S. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 41. — P. 920-925.
21. Manns M.P., Boye J.L., Jansen P.M. Cholestatic liver diseases. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998. — P. 356.
22. O'Brien S., Keogan M., Casey M. Biliary complications of cystic fibrosis // Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 387-391.
23. Rajten F., Doring G. Cystic fibrosis // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 681-689.
24. Salvatore F., Scudiero O., Castalso G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes // Am. J. Med. Genet. — 2002. — Vol. 111. — P. 88-95.
25. Stewart L. The role of abdominal ultrasound in the diagnosis, staging and management of cystic fibrosis liver disease // J. Royal Soc. Med. — 2005. — Vol. 98, suppl. 45. — P. 17-27.