

© Коллектив авторов, 2012

Н.Ю. Каширская¹, Н.И. Капранов¹, З.А. Кусова¹,
И.К. АшEROVA², А.Ю. Воронкова¹

ПОРАЖЕНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

¹ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва;

²ГУЗ ЯО Детская клиническая больница № 1, г. Ярославль, РФ

У 5–10% больных муковисцидозом (МВ) к 10 годам течение заболевания осложняется развитием мультилобулярного цирроза печени с развитием синдрома портальной гипертензии у большинства из них. Основной проблемой становятся возможные кровотечения из расширенных вен пищевода, в то время как печеночная недостаточность развивается крайне редко и чаще уже во взрослом возрасте. Регулярное обследование пациентов с целью выявления еще доклинического поражения гепатобилиарной системы является необходимым для своевременного назначения урсодезоксихолевой кислоты, которая может замедлить или даже предотвратить прогрессирование патологических процессов в печени. При развитии цирроза основные усилия терапии направляются на поддержание нормального нутритивного статуса, предотвращение кровотечений и венозную декомпрессию.

Ключевые слова: муковисцидоз, гепатобилиарная система, цирроз печени, урсодезоксихолевая кислота.

Approximately 5–10% of patients with cystic fibrosis (CF) develop multilobular liver cirrhosis as CF complication during first decade of life, and majority of them have signs of portal hypertension. Their main problem is high risk of variceal bleeding, though liver failure is rather rare and patients develop it mainly in adulthood. Annual screening of hepatobiliary pathology preclinical signs is necessary for early start of Ursodesoxycholic acid preparations, which can decelerate or even prevent progress of pathologic process in liver tissue. In cases of symptomatic liver cirrhosis main directions of therapeutic efforts are normalization of patient's nutritive state, prevention of bleeding and variceal decompression.

Key words: cystic fibrosis, hepatobiliary system, liver cirrhosis, Ursodesoxycholic acid.

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз (cystic fibrosis), относится к числу наиболее часто встречающихся моногенно наследуемых заболеваний. В большинстве стран Европы и Северной Америки распространенность МВ составляет от 1:2000 до 1:4000 новорожденных, в России – 1:8000 – 1:10 000 новорожденных [1, 2]. Средняя продолжительность жизни этих больных в развитых странах составляла в 1969 г. 14 лет, в 1990 г. – 28 лет, в 1996 г. – 31 год, в 2000 г. – 32 года, в 2010 г. – 38 лет. В РФ, к сожалению, средняя ожидаемая продолжительность жизни не так высока: в 1997 г. – 16 лет, в 2001 г. – 24 года, в 2007 г. – 27 лет. По данным Российского регистра больных МВ, средний возраст 1526 наблюдаемых в 2009 г. больных составил 10,2 года (мин=0,09 лет,

макс=51,99 лет), в то время как средний возраст больных, наблюдаемых в экономически развитых странах Европы, составляет 18–21 год. В России 79% пациентов моложе 18 лет. Медиана возраста постановки на учет $7,2 \pm 0,43$ года [1, 3, 4]. Во всем мире в последние годы отмечается рост числа больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых [5].

Генетика (общие вопросы)

Ген CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ответственный за развитие МВ, расположен на длинном плече хромосомы 7 и состоит из 27 экзонов. CFTR относится к суперсемейству АТФ-связывающих протеинов и является трансмембранным белком, располагающимся на

Контактная информация:

Каширская Наталья Юрьевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Российского Центра муковисцидоза

Адрес: 117573 г. Москва, Ленинский проспект, 117, к. 6

Тел.: (495) 936-93-97, E-mail: kashirskayanj@mail.ru

Статья поступила 3.04.12, принята к печати 3.05.12.

поверхности большинства эпителиальных клеток и функционирующим как цАМФ-зависимый хлорный канал [6, 7]. В настоящий момент описано около 2000 мутаций и более 200 полиморфизмов в гене CFTR, частоты которых широко варьируют в разных этнических группах.

Наиболее распространенной мутацией является делеция трех нуклеотидов в экзоне 10, приводящая к потере остатка фенилаланина в 508-м положении молекулы белка (F508del). Относительная доля этой мутации составляет около 66%, у 45% больных заболевание вызвано гомозиготным статусом этой мутации. В России наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (52%), CFTRdel2,3 (21kb) (6,3%), N1303K (2,4%), 2184insA (1,8%), 2143delT (2%), W1282X (2,7%), G542X (1,9%), 3849+10kbC-T (1,5%), R334W (0,7%), S1196X (0,5%) [8].

Разнообразие фенотипических проявлений у больных МВ, имеющих одинаковые мутации в гене CFTR, можно объяснить различием структуры гена CFTR (наличие второй мутации на том же аллеле гена CFTR, изменяющей эффект главной мутации; полиморфный вариант ДНК в некодирующем регионе гена CFTR; тканеспецифичный альтернативный сплайсинг и РНК), действием генов-модификаторов (eNOS4, TGFB1, MBL2, ACE, A1AT, GSTP1, и др.), расположенных вне локуса CFTR, и факторами окружающей среды [9–13].

Установлена четкая зависимость между недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) и мутациями в гене CFTR. Однако связь между другими проявлениями МВ и CFTR генотипом неоднозначна. В частности, течение бронхолегочного процесса, определяющее качество и продолжительность жизни больных МВ в 90% случаев, напрямую не зависит от CFTR генотипа [10].

Патогенез (общие вопросы)

Возникновение большинства клинических проявлений заболевания связано с продукцией секретов повышенной вязкости и с их измененными физико-химическими свойствами (увеличение концентрации электролитов и белков при уменьшении водной фазы). Этот механизм лежит в основе двух секреторных аномалий, характерных для МВ: высокой концентрации электролитов (натрия, хлора и др.) в потовой жидкости и иных секретах и выделении очень вязкого муцина всеми слизистыми железами организма. Затруднение оттока вязкого секрета ведет к его застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани, прогрессирующим фиброзом [1, 3].

При МВ в патологический процесс вовлекаются экзокринные железы органов дыхания и системы пищеварения (ПЖ, печень, желчные пути, пищеварительный тракт), потовые железы

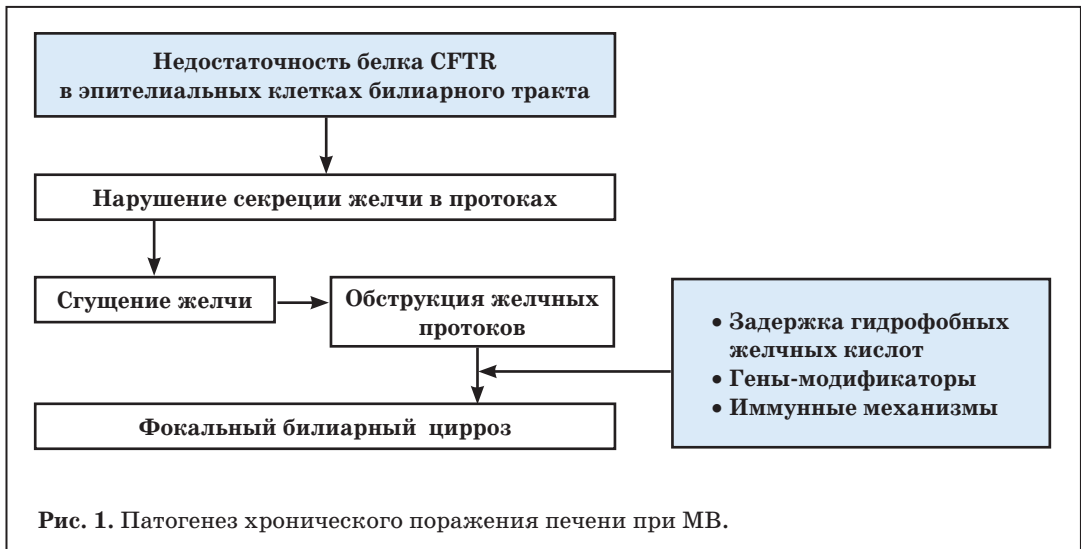
и урогенитальный тракт [3]. Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также системы пищеварения, прежде всего ПЖ и печени. Благодаря ранней диагностике и новейшим терапевтическим режимам, заболевание давно перестало быть чисто педиатрической проблемой.

Патогенез поражения печени при МВ

Поражение печени при МВ относится к генетически детерминированным холангиопатиям [14]. Белок CFTR локализуется в апикальной части эпителиальных клеток, выстилающих внутри- и внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь, и функционирует как канал ионов хлора [15, 16]. В связи с недостаточностью этого канала печеночные секреты обезвоживаются, становятся вязкими и плохо растворимыми [17]. Вследствие этого развивается гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз, который приводит к целой серии нежелательных реакций: задержке гепатотоксичных желчных кислот, продукции медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов, усилению перекисного окисления липидов и повреждению клеточных мембран, избыточному поступлению желчи в кровь и ткани наряду с уменьшением ее количества или отсутствием в кишечнике [13, 18–20].

Показано, что вариабельность тяжести поражения печени, как и многих других фенотипических проявлений МВ, зависит не только и не столько от генетического дефекта и типа мутации CFTR, сколько от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса CFTR, и от факторов окружающей среды, включая ятрогенные (рис. 1). Совместно с Н.В. Петровой [8] нами было установлено, что наличие аллеля A VNTR в гене eNOS4 у российских больных МВ достоверно снижало частоту развития цирроза печени (ЦП) ($p=0,044$). В недавнем международном исследовании, проведенном на большом количестве больных МВ, было изучено модифицирующее влияние кандидатных генов (SERPINA1, ACE, TGFB1, MBL2 и GSTP1) на тяжесть поражения гепатобилиарной системы у больных МВ. Взаимосвязь развития тяжелого поражения печени с портальной гипертензией была выявлена только у пациентов, имеющих Z аллель гена SERPINA1 (1-antitrypsin или 1-antiprotease) [21, 22]. Важно отметить, что при МВ функция гепатоцита длительно не страдает, и клинические признаки печеночной недостаточности у больных МВ развиваются крайне редко.

Выявлено, что при МВ нарушена нейроэндокринная регуляция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и прежде всего выработка и структура гастроинтестинальных полипептидов, что может влиять на выделение компонентов желчи, внутрипеченочную циркуляцию желчных кислот, увеличение проницаемости стенки тонкой кишки [18].



Поражение печени при МВ характеризуется хронической воспалительной клеточной инфильтрацией, желчно-протоковой пролиферацией, неоднородной аккумуляцией эозинофильного PAS-позитивного резистентного осадка во внутрипеченочных протоках [18]. Эти изменения сначала носят ограниченный (фокальный) характер [13, 23], но затем прогрессируют и приводят к мультилобулярному билиарному циррозу и портальной гипертензии [13]. Процесс может занимать годы и даже десятилетия без выраженных клинических или биохимических проявлений.

При электронной микроскопии печени у больных МВ определяются закупорка желчных протоков, увеличение внутриклеточного отложения желчных пигментов в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчевыводящих путей, редукция микроворсинок гепатоцитов, появление гигантских многоядерных клеток желчных протоков и их пролиферация. Иногда отмечается выраженный некроз клеток желчных протоков с обширным отложением коллагена вокруг них и последующим развитием фиброза и цирроза. Фиброз начинается вокруг портальных трактов, располагаясь как вдоль пограничных пластинок, так и вдоль печеночных балок и внутри долек [18, 24].

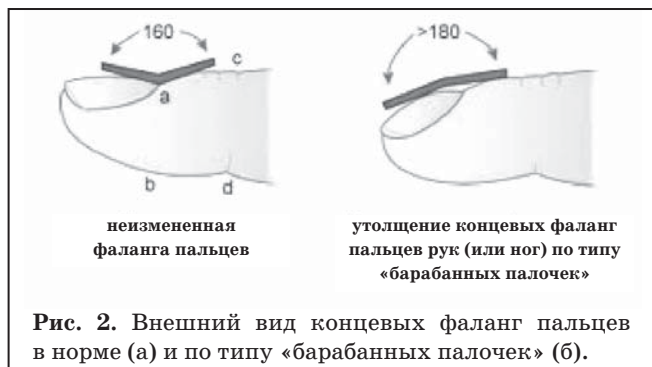
Клинические проявления поражения печени при МВ

В связи с увеличением продолжительности жизни больных МВ поражение печени становится важным клиническим проявлением, определяющим прогноз заболевания наряду с легочными и трансплантационными осложнениями, и является причиной летальных исходов в 2,3% случаев [12, 13]. У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом МВ; именно поэтому в диагностический алгоритм при ЦП неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для исключения МВ [25].

Впервые о связи МВ с патологией печени сообщила D.H. Andersen в 1938 г. [26], обнаружившая ЦП на аутопсии у 4 больных МВ. В 1944 г. S. Farber [27] указал на наличие наследственного ЦП у небольшого числа больных МВ и дал тщательное морфологическое описание пораженного органа. На специфичность поражения печени впервые указал M. Vodian в 1952 г. [28], который описал расширение и обструкцию внутрипеченочных желчных протоков, окруженных фиброзной тканью, у больных МВ и назвал данные изменения «фокальным билиарным фиброзом»; у всех больных в его серии наблюдений клиническая симптоматика поражения печени отсутствовала. После открытия в 1953 г. Di Sant`Agnese феномена повышенной концентрации электролитов в поте больных МВ в литературе участились сообщения о поражении печени при данной патологии [12, 13].

Ранняя диагностика поражений печени у больных МВ приобретает особую актуальность, так как ряд авторов [18, 29–31] указывают на обратимый характер (на фоне лечения) таких изменений, как жировой гепатоз и холестаза. Вместе с тем клинические и лабораторные признаки поражения печени при МВ появляются поздно, как правило, лишь в далеко зашедшей стадии ЦП.

Поражение печени при МВ на ранних стадиях протекает обычно бессимптомно. Редко в грудном возрасте могут выявляться синдром холестаза, неонатальный гепатит, мальабсорбция жиров, гипотрофия, витамин К-зависимое нарушение свертываемости крови. У большинства детей раннего возраста с МВ развивается картина холестаза. У подростков и взрослых с МВ выявляют сниженный нутритивный статус, повышение трансаминаз, гепатоспленомегалию, гиперспленизм, при синдроме портальной гипертензии кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, Симптом «барабанных палочек» отмечается как при заболеваниях печени, так при поражении легких (рис. 2).



Снижение массы тела и отставание в физическом развитии – частые проявления МВ, которые связаны с мальабсорбцией жиров и нарушением синтетической функции печени.

Гепатомегалия может быть вызвана стеатозом, фиброзом, ЦП или недостаточностью кровообращения по правожелудочковому типу. Может выявляться увеличение размеров левой доли печени. Развитие спленомегалии, пальмарной эритемы и телеангиэктазий характерно для ЦП [1, 19].

Наиболее частая патология печени, связанная с МВ, это стеатоз и фиброз печени, которые встречаются у 40–67% больных [32, 33]. Полагают, что жировое перерождение гепатоцитов может быть связано с дефицитом эссенциальных жирных кислот, а не с недостаточностью питания, как было принято считать раньше [18, 32, 34]. Уровень липидов сыворотки крови обычно нормальный у пациентов, получающих адекватную ферментную терапию. Не имеется данных, указывающих на то, что стеатоз у больных МВ приводит к ЦП [12].

ЦП при МВ по клинико-морфологическому принципу относится к билиарным циррозам с обтурацией внутрипеченочных желчевыводящих путей, по микроскопической картине – к мультилобулярным циррозам, по этиологическому признаку – к циррозам, обусловленным генетическими нарушениями обмена веществ. ЦП вначале носит фокальный характер, затем прогрессирует в мультилобулярный билиарный цирроз и часто осложняется развитием синдрома портальной гипертензии. Поражение печени носит мозаичный характер, и все функции органа длительно остаются сохранными. Печеночная недостаточность с асцитом, энцефалопатией и желтухой развиваются в конечной стадии цирроза и являются показанием для трансплантации печени [35].

Частота выраженного поражения печени при МВ варьирует от 27 до 35% без выявления новых случаев цирроза старше 18-летнего возраста [22, 23, 28]. Среди всей когорты наблюдаемых больных к 10 годам жизни у 5–10% пациентов развивается мультилобулярный ЦП с синдромом портальной гипертензии у большинства из них [23]. ЦП в общем списке причин смертности при МВ стоит на втором месте после бронхолегочных осложнений и составляет около 2,5% [22].

Частота поражения желчевыводящих путей при МВ увеличивается с возрастом и колеблется, по разным данным, от 5 до 40%: отмечается увеличение продукции слизи, повышение вязкости желчи, образование желчных камней; возможно развитие стриктур желчевыводящих путей при МВ могут включать «бессимптомные» желчные камни (обнаруживаются при УЗИ у 12–24% пациентов и состоят в основном из холестерина), гипоплазию желчного пузыря (у 10–40% пациентов), расширение и стриктуру билиарных протоков, склерозирующий холангит. Гипотония желчного пузыря развивается у 3% пациентов [18, 22, 37].

Совместно с Т.Ю. Капустиной [38, 39] мы выявили, что ЦП был диагностирован у 59 из 620 (9,5%) наблюдаемых нами детей с МВ, у 10 пациентов диагноз ЦП был подтвержден гистологически (рис. 3). Средний возраст при установлении диагноза ЦП составил $8,5 \pm 0,8$ лет (от 3 лет 3 мес до 14 лет 7 мес). У всех больных имелась смешанная форма МВ, различий по полу не было.

В группе больных с ЦП отмечали более раннее появление кишечного синдрома, повышенную частоту полипоза носа и худшие показатели функции внешнего дыхания, что подтверждало мнение о негативном влиянии ЦП на течение бронхолегочного процесса.

При клиническом осмотре у большей части больных отмечались симптомы интоксикации: вялость, плохой аппетит, бледность и сухость кожных покровов, снижение тургора тканей. У половины больных выявлялись «мраморность» и акроцианоз, развитая подкожная венозная сеть, особенно на груди и животе. Желтушность кожных покровов при ЦП отсутствовала или была выражена только в виде краевой иктеричности склер, но «печеночные ладони» и «сосудистые звездочки» выявлялись практически у всех боль-

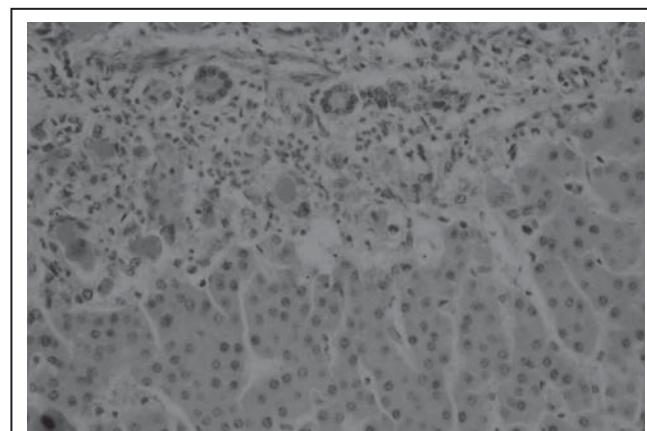


Рис. 3. Морфологическая картина билиарного ЦП у больного МВ 11 лет: выражен отек, воспалительная инфильтрация, пролиферация желчных протоков. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

ных. У 2 больных с декомпенсированным ЦП и развитием печеночной недостаточности выявлялись асцит и гипопротейнемические отеки лица, нижних конечностей и мошонки.

Нутритивный статус больных был снижен, массо-ростовой индекс составил $84,6 \pm 2\%$ и достоверно не отличался от показателей физического статуса в контрольной группе больных МВ без поражения печени ($87,5 \pm 2,6\%$).

Увеличение печени отмечалось у 80% больных. Печень при пальпации была каменистой плотности, у части больных поверхность печени была бугристой, а край неровным. Спленомегалия отмечалась у 72% детей, у половины из них нижний полюс селезенки выступал из-под края левой реберной дуги на 6–18 см, иногда достигая входа в малый таз (рис. 4).

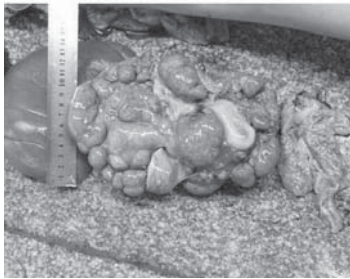


Рис. 4. Внешний вид печени больной МВ, 8 лет: мультилобулярный ЦП, спленомегалия.

В общем анализе крови у 41% больных с ЦП отмечалась различной степени выраженности анемия, у 32% – тромбоцитопения.

У 12 детей с ЦП была диагностирована внутривенная портальная гипертензия, которая проявлялась варикозом вен пищевода I–II степени (у 8) или III–IV степени (у 4 детей); у одного ребенка имелось варикозное расширение вен прямой кишки. Средний возраст развития синдрома портальной гипертензии составил $10,1 \pm 0,8$ лет.

При морфологическом изучении биоптатов печени у всех больных МВ с ЦП отмечалась картина мультилобулярного билиарного цирроза. Капсула печени была фиброзирована, балочное строение нарушено. Портальные тракты были расширены и фиброзированы. По периферии отдельных портальных трактов наблюдалась пролиферация желчных протоков со скоплением эозинофильных масс, выявлялось проникновение коллагеновых волокон через пограничную пластинку в глубь долек с образованием ложных долек. На аутопсии 6 умерших на фоне явлений сердечно-легочной недостаточности больных МВ (возраст от 3 до 17 лет) у всех пациентов отмечали различной степени выраженности жировую дистрофию гепатоцитов, у 4 – умеренное расширение портальных трактов за счет разрастания соединительной ткани, у одного больного – признаки холангита со слущивани-

ем эпителия и ступенчатые некрозы паренхимы с дисконкомплексацией печеночных балок.

Генетическое обследование было проведено 18 больным МВ с ЦП. Среди всех мутаций, найденных у данных больных, мутация F508del встречалась практически с той же частотой (56%), что и в общей российской популяции больных МВ. У больных, гомозиготных по F508del мутации и компаунд-гетерозиготных по F508del в сочетании с такими тяжелыми мутациями, как N1303K, G542X или CFTRdele2,3(21kb), отмечалось более тяжелое течение ЦП с развитием выраженной гепатоспленомегалии и портальной гипертензии.

Поражение билиарного тракта, по данным УЗИ, отмечалось у 80% больных МВ. Форма желчного пузыря была изменена более чем у 30%, уменьшение желчного пузыря – у 8%, утолщение и уплотнение стенки желчного пузыря, указывающее на воспалительный процесс – у 60% больных. Желчнокаменная болезнь была диагностирована у 1,9% больных. Частота холелитиаза не зависела от пола, но нарастала с увеличением возраста больных: так, в возрасте до 6 лет желчнокаменная болезнь не встречалась ни у одного ребенка, в возрасте от 7 до 14 лет была обнаружена у 2,3%, старше 15 лет – у 4,1% детей.

Диагностика поражения печени при МВ

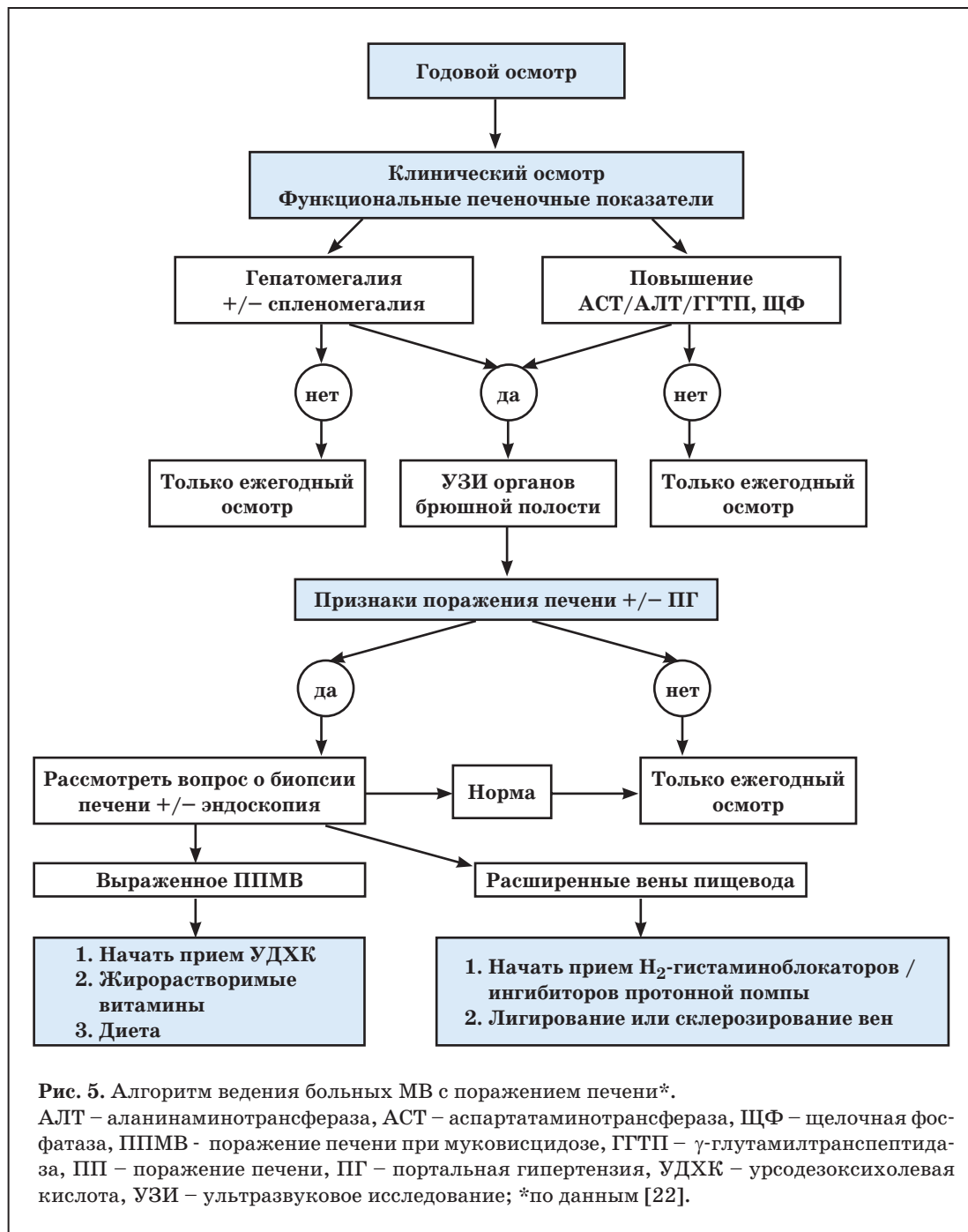
Как уже было сказано выше, длительное время пациенты, даже с выраженными изменениями печени, остаются асимптомны. Поэтому важное место уделяется регулярному осмотру больных, проведению биохимических тестов и специальных аппаратных визуализирующих методов обследования (рис. 5).

Биохимические маркеры цитолиза периодически повышаются у многих пациентов с МВ и не всегда коррелируют с тяжестью поражения печени. Транзиторное повышение активности АЛТ и АСТ может отмечаться при гипоксемии, антибактериальной терапии и во время бронхолегочного обострения. Наиболее специфичными показателями поражения печени при МВ являются повышение уровня γ -ГТП, 5-нуклеотидазы и щелочной фосфатазы [40].

УЗИ, гепатобилиарная сцинтиграфия, абдоминальная компьютерная томография и магнитный резонанс – методы, которые широко применяются для диагностики гепатобилиарных нарушений при МВ [15, 33]. В последнее время очень хорошо зарекомендовала себя эластография на аппарате Fibroscan [41–43].

Чрезкожная транспеченочная холангиография и эндоскопическая ретроградная холангиография не рекомендованы с диагностической целью у больных МВ [22].

Несмотря на высокую информативность морфологического метода диагностики поражения печени при МВ, проведение с диагностической



целью биопсии печени всем больным не может считаться оправданным. Она показана в том случае, если имеются сомнения в диагнозе или для подтверждения данных ЦП перед проведением трансплантации печени [22].

Лечение поражения печени при МВ

Лечение МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах. Терапия печеночных осложнений является неотъемлемой частью комплексной базовой терапии при МВ. Обязательными составляющими лечения таких больных, помимо гепатотропной терапии, являются лечебная физкультура (физиотерапия, кинезитерапия), муко-

литическая терапия, антимикробная терапия (ингаляционная, оральная и парентеральная), ферментотерапия (препараты ПЖ), витаминотерапия (жирорастворимые витамины А, D, E, K) и диетотерапия (высококалорийная диета без ограничения жиров).

При выраженных поражениях печени диета должна оставаться высококалорийной (150% от рекомендуемой по возрасту) с 40–50% энергетической составляющей за счет жиров, с дополнительным введением триглицеридов средних цепей. Дополнительное внимание уделяется полиненасыщенным жирным кислотам. Пациенты без признаков печеночной недостаточности должны

получать с пищей белка не менее 3 г/кг в сутки. Панкреатические ферменты должны назначаться в оптимальных дозировках, только микросферические, для минимизации мальабсорбции триглицеридов длинных цепей и незаменимых жирных кислот. При развитии ЦП с признаками портальной гипертензии следует ограничивать потребление соли. Жирорастворимые витамины А, D, E и К должны быть обязательны для ежедневного приема [22].

Цель консервативной терапии при поражении печени – улучшить реологические свойства и пассаж желчи, изменить состав желчных кислот (см. таблицу). В настоящее время нет эффективных методов лечения, которые могли бы предотвратить прогрессирование поражения печени у больных МВ.

Единственным этиотропным лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность во многих рандомизированных исследованиях, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), давно применяющаяся при лечении желчнокаменной болезни и эффективно растворяющая в таких случаях холестериновые камни. Еще в 1992 г., используя метод сцинтиграфии, итальянскими учеными было показано, что УДХК улучшает продвижение желчных кислот за счет стимуляции богатого бикарбонатами желчеотделения [44]. Именно этот механизм важен для коррекции нарушений печени при МВ, где желчные протоки забиты вязкими и плотными секретами. УДХК обладает и прямым цитопротективным действием благодаря способности молекул УДХК образовывать друг с другом димеры и в таком виде встраиваться в мембраны гепатоцитов, тем самым,

делая их неуязвимыми к цитотоксичным мицеллам. Кроме того, посредством механизма обратной связи УДХК снижает всасывание холестерина в кишечнике, секрецию холестерина в желчь и синтез холестерина в печени, что уменьшает литогенность желчи [19, 22, 45]. Многими исследованиями показана эффективность сочетанного назначения УДХК и таурина [46]. Удобной для детей является жидкая форма УДХК, которая, к сожалению, не всегда доступна в РФ.

Результаты клинических испытаний, проведенных совместно с Т.Ю. Капустиной [38, 39], указывают на необходимость назначения УДХК в дозе не менее 20 мг/кг/сут больным МВ при начальных клинико-лабораторных признаках поражения печени. При этом наблюдается выраженное холеретическое действие УДХК у больных МВ. Кроме того, нами выявлено мембраностабилизирующее действие с выраженным антиоксидантным эффектом препаратов УДХК. Через 3 и 6 месяцев терапии УДХК должно быть проведено клинико-лабораторное обследование и при необходимости дозировка препарата может быть повышена до 25–30 мг/кг/сут. При бессимптомных, рентгенонегативных единичных желчных камнях диаметром до 5–7 мм рекомендуется назначение УДХК в дозе 25–30 мг/кг/сут. Желчные камни, беспокоящие детей, требуют холецистэктомии.

В нашей практике наиболее часто применяется препарат Урсосан, производства компании PRO.MED.CS Praha a.s. (Чехия), единственный на сегодняшний день имеющий в своих показаниях применения – муковисцидоз. В настоящее время около 90% детей с МВ из Москвы и Московской области получают Урсосан в рекомендованных

Таблица

Принципы терапии болезни печени при МВ

Показатели	Пути решения	Попытки коррекции
Повышенная вязкость желчи	Снижение вязкости желчи	Холеретики, УДХК
Задержка гепатотоксичных желчных кислот	Замена на нетоксичные желчные кислоты	УДХК
Продукция свободных радикалов и перекисное окисление липидов	Повышение антиоксидантной активности	Витамин E, β-каротин, УДХК
Стеатоз	Коррекция панкреатической недостаточности	Панкреатические ферменты
	Улучшение нутритивного статуса	Высококалорийная диета
Билиарный цирроз	Предотвращение синдрома портальной гипертензии	Трансъюгулярное транспеченочное портосистемное шунтирование Склерозирование вен
Печеночная недостаточность	Восстановление функций печени	Трансплантация печени
Нарушение структуры гена МВТР, изменение структуры белка МВТР	Введение здорового гена	Генная терапия

дозировках, при этом 10% – более 12 лет. С 1994 г. нами не было зарегистрировано ни одного случая непереносимости Урсосана [6].

Появившиеся в последнее время на Российском фармацевтическом рынке другие лекарственные формы УДХК, включая отечественные, в противопоказаниях имеют детский возраст и наличие выраженных нарушений функции ПЖ. Учитывая, что более 70% больных МВ в РФ это – дети, а экзокринная панкреатическая недостаточность выявляется у 90%, безопасность приема таких препаратов вызывает пока настороженность.

В России периодически предпринимаются попытки изучения клинической эффективности препарата Гептрал (s-ademetionine) фирмы Эбботт [47]. Однако достоверных данных о необходимости и безопасности его применения, особенно у детей, ни отечественными, ни зарубежными авторами получено не было.

Больным МВ с ЦП и синдромом портальной гипертензии для предотвращения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода целесообразно проведение эндоскопического склерозирования или лигирования этих вен с одновременным назначением селективных β -блокаторов.

При отсутствии эффекта от склерозирования или высоком риске кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода на фоне портальной гипертензии, спленомегалии и синдроме гипер-

спленизма некоторые авторы рекомендуют проведение частичной спленэктомии с сохранением верхнего полюса селезенки [12, 47]. Такая операция может предотвратить или значительно отсрочить проведение трансплантации печени [48].

Радикальным методом лечения больных МВ с ЦП и портальной гипертензией является трансплантация печени, которая показана больным с терминальной стадией поражения печени, но с относительно сохраненной функцией внешнего дыхания. Возможна полная или частичная пересадка печени. По данным разных авторов, более одного года выживают от 75 до 80% больных, более 10 лет – 60%. При сочетанной пересадке легких и печени, или легких, сердца и печени более одного года выживают до 70% [22].

В 1999 г. D. Debray et al. [49] при ретроспективном анализе показал, что шунтирующие операции могут быть успешной альтернативой трансплантации печени у больных с малой выраженностью бронхолегочного процесса. Позже было выявлено, что обратной стороной шунтирующих операций является депортализация печени, ведущая к развитию печеночной недостаточности. Трансъюгулярное транспеченочное портосистемное шунтирование дает возможность выиграть время для последующей трансплантации печени [13]. Однако надо учитывать, что для большинства пациентов наличие тяжелого

бронхолегочного поражения исключает операцию портосистемного шунтирования [13, 18, 22].

Уже давно имеются потенциальные возможности пересадки печени больным МВ и в России, однако по ряду причин такие операции пока не проводились.

Таким образом, на современном этапе лечение поражений печени при МВ (хирургическое и терапевтическое) далеко от совершенства и требует дальнейших научно-клинических исследований. Генная инженерия остается пока терапией далекого будущего.

ЛИТЕРАТУРА

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. М.: Гэотар-Медиа, 2008; 104.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Муковисцидоз. Ребенок и лекарство. Справочное пособие для детских врачей. 2-е изд. Под ред. А.Д. Царегородцева. Т. 2 «Фармакотерапия в педиатрии». М.: Оверлей, 2008; 536–552.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Проблемы организации и совершенствования медицинской и социальной помощи больным муковисцидозом в России на современном этапе. Лечебное дело. 2010; 2: 12–17.
- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. Пульмонология. 2001; 3: 61–64.
- Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic Fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003. Eur. Respir. J. 2007; 29 (3): 522–526.
- Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендации. 4-е изд. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М., 2011; 124 с.
- Rommens I, Jannusi M, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989; 245: 1059–1065.
- Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М., 2009.
- Тимковская Е.Е. Анализ ряда генов как возможных генов-модификаторов клинической картины муковисцидоза у больных из России: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
- Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. Am. J. Med. Genet. 2002; 111: 88–95.
- Loubieres Y, Grenet D, Simon-Bouy B, et al. Association between genetically determined pancreatic status and lung disease in adult cystic fibrosis patients. CHEST. 2002; 121 (1): 73–80.
- Cystic fibrosis in children and adults. The Leeds method of management. 7 Eds. Conway S.P., Brownlee K.G., Peckman D.G. St. James and Seacroft University Hospitals. UK, 2008; 130–141.
- Cystic fibrosis. Liver and biliary disease in cystic fibrosis. 3^d ed. Eds. M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007; 477.
- Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 2007; 13 (6): 529–536.
- Lamireau T, Monnereau S. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. J. Hepatol. 2004; 41: 920–925.
- Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. J. Pediatr. 1994; 124: 393–399.
- Marino CR, Gorelick FS. Scientific advances in cystic fibrosis. Gastroenterology. 1992; 103: 681–693.
- Strandvik B. Hepatobiliary disease in Cystic fibrosis. In: Diseases of the liver and biliary system children ed. D.A. Kelly. Blackwell Science Ltd., London, UK, 1999; 141–156.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение печени при муковисцидозе. В кн.: Детская гепатология. Под ред. Б.С. Каганова. М.: Династия, 2009; 404–414.
- Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. Curr. Opin. Gastroenterol. 2009; 25 (3): 272–278.
- Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. JAMA. 2009; 302 (10): 1076–1083.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J. Cyst. Fibros. 2011; 10 (Suppl. 2): S29–36.
- Lamireau T, Monnereau S. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. J. Hepatol. 2004; 41: 920–925.
- Duthie A, Doherty DG, Donaldson PT, et al. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis. J. Hepatol. 1995; 23: 532–537.
- Collardeau-Frachon S, Bouvier R, Le Gall C, et al. Unexpected diagnosis of cystic fibrosis at liver biopsy: a report of four pediatric cases. Virchows Arch. 2007; 451: 57–64.
- Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. Am. J. Dis. Child. 1938; 56: 344–399.
- Farber S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathological changes associated with pancreatic insufficiency in early life. Arch. Path. 1944; 37: 238–344.
- Bodian MM. Fibrocystic disease of the pancreas. Heinemann, London, 1952.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение органов пищеварения и их коррекция при муковисцидозе. Рус. мед. журнал. 1997; 5 (14): 892–898.
- Эфендиева Н.Э. Поражение печени при муковисцидозе у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1983.
- Oppenheimer EH, Esterley JR. Pathology of cystic fibrosis: review of literature and comparison of 146 autopsy cases. Perspect. Pediatr. Pathol. 1975; 2: 241–278.
- Isenberg JN. Cystic fibrosis: Its influence on the liver, biliary tree, and bile salt metabolism. Seminars on Liver Disease. 1982; 2: 302–313.
- Fields TM, Michael SJ, Butler CL, et al. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in older children and adults. Am. J. Roentgenol. 2006; 187: 1199–1203.
- Hultcrantz R, Mengarelli S, Strandvik B. Morphological findings in the liver of children with cystic fibrosis. A light and electronmicroscopical study. Hepatology. 6: 881–889.
- Ian DD' Agata, Williams F. Balistreri. Evaluation of Liver Diseases in the Pediatric Patient. Pediatric in Review. 2002; 20 (11): 376–389.
- Gaskin KJ, et al. Liver disease and common bile duct stenosis in cystic fibrosis. New Engl. J. of Med. 1988; 318: 340–346.
- Willi UV, Reddish JM, Littlewood Teele R. Cystic fibrosis: Its characteristic appearance on abdominal sonography. Am. J. of Roentgenol. 1980; 134: 1005–1010.
- Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2001.
- Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2001.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1999; 28: S1–S13.
- de Leudinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2007; 45: 443–450.

42. Горячева Л.Г., Котив М.Я., Ефремова Н.А. и др. Эластография печени в детской практике. Журнал инфектологии. 2009; 1 (2–3): 64–68.

43. Malbrunot-Wagner AC, Bridoux L, Nousbaum JB, et al. Transient elastography and portal hypertension in pediatric patients with cystic fibrosis Transient elastography and cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2011;10 (5): 338–342.

44. Colombo C, Castellani MR, Balistreri WF, et al. Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patients with Cystic Fibrosis and associated liver disease. Hepatology. 1992; 15: 677–684.

45. Lapenna D, Ciofani Y, Festi D, et al. Antioxidant

properties of ursodeoxycholic acid. Biochem. Pharmacol. 2002; 64 (11): 1661.

46. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2002; 1: 51–75.

47. Thalhammer GH, Eber E, Uranus S, et al. Partial splenectomy in cystic fibrosis patients with hypersplenism. Arch. Dis. Child. 2003; 88: S143–S146.

48. Louis D, Duc ML, Reix P, et al. Partial splenectomy for portal hypertension in cystic fibrosis related liver disease. Pediatr. Pulmonol. 2007; 42 (12): 1173–1180.

49. Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. J. Hepatol. 1999; 31 (1): 77–83.