

Е.И. Кондратьева<sup>1</sup>, О.М. Цирульникова<sup>2,3</sup>, А.Ю. Воронкова<sup>1</sup>, О.И. Маломуж<sup>2</sup>,  
Н.А. Ильенкова<sup>4</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>1</sup>, В.Д. Шерман<sup>1</sup>

## ЦИРРОЗ И ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва; <sup>4</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, РФ



Муковисцидоз (МВ) в 10% случаев осложняется циррозом печени (ЦП). ЦП при МВ относится к билиарным циррозам, прогрессирует за счет нарастания симптомов портальной гипертензии и гиперспленизма и стоит на 3-м месте среди причин смерти при МВ. Целью исследования было изучить распространенность и особенности ЦП с портальной гипертензией при МВ у детей и подростков в России и на примерах историй болезни больных, перенесших трансплантацию печени, оценить риски при трансплантации и после нее, а также особенности течения послеоперационного периода. Материалы и методы исследования: исследование проведено на основе данных регистра больных МВ Российской Федерации (РФ) за 2014 год и анализа историй болезни 4 пациентов, находившихся под наблюдением специалистов научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центра» и ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова». Результаты: установлена частота ЦП с портальной гипертензией в РФ – 3,66% от общего числа больных и 47,85% всех больных с ЦП. В 1,5 раза чаще ЦП встречался у лиц мужского пола – 49 (62,82%). Медиана возраста постановки диагноза в группе пациентов с ЦП, как и количество умерших, были достоверно выше, чем в группе без поражения печени. Показана связь ЦП с низким нутритивным статусом, развитием граммотрицательной инфекции, сахарным диабетом, остеопорозом, кровохарканьем. Заключение: при обследовании больных с ЦП неясной этиологии в диагностический поиск должны быть включены проведение потовой пробы и ДНК-диагностика наиболее частых мутаций гена *CFTR*. Дети и взрослые больные МВ с ЦП с признаками портальной гипертензии должны наблюдаться совместно с трансплантологами.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, цирроз печени, портальная гипертензия, гиперспленизм, трансплантация печени.

**Цит.:** Е.И. Кондратьева, О.М. Цирульникова, А.Ю. Воронкова, О.И. Маломуж, Н.А. Ильенкова, Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман. Цирроз и опыт трансплантации печени у детей и подростков при муковисцидозе. Педиатрия. 2017; 96 (6): 36–47.

Е.И. Kondratieva<sup>1</sup>, О.М. Tsirulnikova<sup>2,3</sup>, А.Ю. Voronkova<sup>1</sup>, О.И. Malomuzh<sup>2</sup>,  
Н.А. Ilyenkova<sup>4</sup>, Н.Ю. Kashirskaya<sup>1</sup>, V.D. Sherman<sup>1</sup>

## CIRRHOSIS AND LIVER TRANSPLANTATION EXPERIENCE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

<sup>1</sup>Research Center of Medical Genetics, Moscow; <sup>2</sup>V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow; <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>4</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

### Контактная информация:

**Кондратьева Елена Ивановна** – д.м.н., проф., зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», зав. отделением муковисцидоза ГБУЗ МО «МОКДЦД», врач высшей категории  
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1  
Тел.: (916) 255-33-85, E-mail: elenafpk@mail.ru  
Статья поступила 2.10.17,  
принята к печати 17.11.17.

### Contact Information:

**Kondratieva Elena Ivanovna** – MD., prof., head of Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Center of Medical Genetics; head of Cystic Fibrosis Department, Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children; doctor of the highest category  
Address: Russia, 115478, Moscow, Moskvorechye str., 1  
Tel.: (916) 255-33-85, E-mail: elenafpk@mail.ru  
Received on Oct. 10, 2017,  
submitted for publication on Nov. 17, 2017.

Cystic fibrosis (CF) in 10% of cases is complicated by liver cirrhosis (LC). LC caused by CF refers to biliary cirrhosis, progresses due to the increase in symptoms of portal hypertension and hypersplenism, and ranks third among the death causes at CF. Objective of the research – to study prevalence and characteristics of LC with portal hypertension in children and adolescents in Russia and on examples of case histories of patients who underwent liver transplantation, assess risks during and after transplantation and postoperative course features. Study materials and methods: the study was based on the register of patients of the Russian Federation (RF) for the year 2014 and the analysis of case histories of 4 patients managed in cystic fibrosis clinical department of Research Center of Medical Genetics and V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Results: the incidence of LC with portal hypertension in the Russian Federation is 3,66% of the total number of patients and 47,85% of all patients with LC. Male patients had LC in 1,5 times more often – 49 (62,82%). The median age of diagnosis in the group of patients with LC, as well as the number of deaths, were significantly higher than in the group without liver lesion. The study revealed connection of LC with low nutritional status, gram-negative infection development, diabetes mellitus, osteoporosis and hemoptysis. Conclusion: examination of patients with LC of unclear etiology should include sweat sample and DNA diagnosis of the most frequent *CFTR* gene mutations. Children and adult patients with CF and LC with signs of portal hypertension should be managed together with transplantologists.

**Keywords:** cystic fibrosis, liver cirrhosis, portal hypertension, hypersplenism, liver transplantation.

**Quote:** E.I. Kondratieva, O.M. Tsurulnikova, A.Y. Voronkova, O.I. Malomuzh, N.A. Ilyenkova, N.Y. Kashirskaya, V.D. Sherman. Cirrhosis and liver transplantation experience in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 36–47.

Впервые о связи муковисцидоза (МВ) с патологией печени сообщила D.H. Andersen в 1938 г., обнаружившая цирроз печени (ЦП) на аутопсии у 4 больных МВ [1]. В 1944 г. S. Farber указал на наличие наследственного ЦП у небольшого числа больных МВ и дал тщательное морфологическое описание пораженного органа [2]. На специфичность поражения печени впервые указал M. Vodian в 1952 г., который описал расширение и обструкцию внутривнутрипеченочных 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 [3]. После открытия в 1953 г. Di Sant'Agnesе феномена повышенной концентрации электролитов в поте больных МВ в литературе участились сообщения о поражении печени при данной патологии [4, 5].

Частота поражения печени при МВ варьирует от 3 до 48 %, при этом ЦП наблюдается у 2,9–10,8% больных (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, 2011). ЦП вначале носит фокальный характер, затем прогрессирует и к 10 годам жизни у 5–10% пациентов развивается мультилобулярный билиарный цирроз с синдромом портальной гипертензии у большинства из них [5, 6]. 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 [7]. По данным европейского регистра больных МВ, ЦП стоит на третьем месте после бронхолегочных и посттрансплантационных осложнений как причина смерти при данном заболевании [8].

ЦП при МВ по клинико-морфологическому принципу относится к билиарным циррозам с обтурацией внутривнутрипеченочных желчевыводя-

щих путей, по микроскопической картине – к мультилобулярным циррозам, по этиологическому признаку – к циррозам, обусловленным генетическими нарушениями обмена веществ [9, 10].

При МВ в печени развивается гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз, который приводит к 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 отсутствию в кишечнике [12–15]. Формирование ЦП может занимать годы и даже десятилетия без выраженных клинических или биохимических проявлений. Печеночная недостаточность с асцитом, энцефалопатией и желтухой развиваются в конечной стадии ЦП и являются показанием для трансплантации печени [9].

В развитии ЦП имеет значение токсическое поражение печени при длительной антибактериальной терапии. Обзор литературных исследований описывает, что реакции гепатотоксичности возникают при назначении таких противомикробных препаратов, как амоксициллин/клавуланат, флуклоксациллин и ко-тримоксазол. Частота подобных побочных эффектов у антибиотиков из групп макролидов, фторхинолонов и тетрациклинов значительно ниже [16, 17].

Также имеются исследования, показывающие снижение продолжительности жизни в среднем на 4,5 года у детей с проявлениями портальной гипертензии [18].

Цель исследования: изучить распространенность и особенности ЦП с портальной гипертензией при МВ у детей и подростков в России и на примерах историй болезни больных, перенесших трансплантацию печени, оценить риски оперативного вмешательства при транспланта-

ции и после нее, а также особенности течения послеоперационного периода.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на основе данных регистра больных МВ Российской Федерации за 2014 год и анализа историй болезни пациентов, находившихся под наблюдением специалистов научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центра» (директор – д.м.н., член-корр. РАН С.И. Куцев) и ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова» (директор – акад. РАН, д. м. н., проф. С.В. Готье).

Регистр больных МВ был создан на основе требований и программы Регистра Европейского общества муковисцидоза (ECFS). В регистр вошли данные о 2131 пациенте с МВ Российской Федерации (1509 детей и 622 взрослых, 1005 женщин и 1126 мужчин), из них 163 человека наблюдались с ЦП, у 78 больных диагностирован ЦП с портальной гипертензией и гиперспленизмом.

В изучаемую группу вошли дети с МВ с ЦП и портальной гипертензией. Больные с поражением печени без ЦП (желчнокаменная болезнь, жировая инфильтрация, фиброз и др.) и с ЦП без портальной гипертензии не включались в исследование. Группу сравнения составили больные МВ без поражения печени.

Диагноз патологии печени ставили согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению патологии печени, связанной с МВ [8]. Для определения поражения печени также использовали критерии, применяемые в Регистре Великобритании (UK Registry). Эти критерии позволяют отделить пациентов с тяжелым поражением печени (с портальной гипертензией) от случаев со средней тяжестью поражения (ЦП без портальной гипертензии). Выделяли:

- Цирроз с гипертензией – фиброзирование печени (рубцевание), связанное с течением МВ с типичными билиарными изменениями. Тяжелое течение включает портальную гипертензию и/или гиперспленизм;
- Цирроз без гипертензии – фиброзирование печени (рубцевание), связанное с течением МВ;
- Поражение печени без цирроза включает жировое перерождение или вирусный гепатит, но не билиарный цирроз.

Так как формат национального регистра соответствует Европейскому Регистру (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry – <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>, дата обращения: 09.05.2016), где не предусмотрены клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика ЦП у пациентов, то данные параметры в статье не представлены.

В изучаемых группах анализировали микробиологический диагноз – наличие в мокроте *S. aureus*, *P. aeruginosa* (хронический и интермиттирующий высев), *B. ceracia complex* и др. Исследования состояния функции легких – функции внешнего дыхания (ФВД) по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) проводили в соответствии с критериями ERS/ATS в группе детей, способных сделать

дыхательный маневр при проведении спирометрии. Нутритивный статус больных МВ оценивали с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг)/рост (м)<sup>2</sup>). При оценке нутритивного статуса детей (ИМТ) использовали систему перцентилей. За нормальные величины приняты значения в интервале от 26-го до 75-го перцентиля. Целевым значением для детей и подростков с МВ являются показатели, соответствующие нормальным цифрам для здоровых детей того же пола и возраста – 50-й перцентиль [19].

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные анализировали на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения: статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента (для параметрических параметров) или теста Манна–Уитни (для непараметрических параметров). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Результаты анализа данных регистра показали, что у 163 (7,47%) больных был диагностирован ЦП, у 78 – ЦП с портальной гипертензией и гиперспленизмом (3,66% от общего числа больных и 47,85% всех больных с ЦП). В 1,5 раза чаще ЦП встречался у лиц мужского пола – 49 (62,82%). Медиана возраста постановки диагноза (Me (IQR)) в группе пациентов с ЦП был достоверно выше – 2,01 года (4,52), чем в группе без ЦП – 0,59 года (3,83) ( $p=0,00027$ ). Это свидетельствует о том, что при обследовании больных с ЦП неясной этиологии в диагностический алгоритм должны быть включены проведение потовой пробы и поиск наиболее частых мутаций гена *CFTR*.

Дети в группе больных с ЦП с портальной гипертензией и гиперспленизмом составили 58,97% (46 человек), что составило 3,04% от общего числа детей, включенных в регистр РФ 2014 г. Мальчики – 26 (56,52%), девочки – 20 (43,48%).

Частота ЦП с портальной гипертензией возрастает с 12 лет в 2 раза (в группе до 12 лет – 15 человек, с 12 до 18 лет – 31 подросток) (табл. 1). В группе детей с ЦП преобладали дети старше 7 лет (41 человек – 89,13%).

При оценке физического развития детей статистически значимых различий по перцентилю роста детей не было получено, но более низкие показатели регистрировались у детей с ЦП. Следует отметить тенденцию ( $p=0,06069$ ) к снижению перцентиля веса у детей с ЦП – 22,2 кг (10–25,6) против в группе детей без поражения печени – 29,5 кг (11,1–58,9). Однако только оценка нутритивного статуса детей по перцентилю ИМТ показала, что данный показатель в группе с ЦП составил 18,65 (5–33,1) кг/м<sup>2</sup>, а в группе без поражения печени – 29,20 (8,5–55,8)

Таблица 1

Распределение детей с ЦП с портальной гипертензией по возрасту и полу

Возраст, годы	Мальчики	Девочки	Всего
1–3	1	0	1
4–6	2	2	4
7–11	7	3	10
12–15	11	10	21
16–18	5	5	10
<b>Итого</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>46</b>

кг/м<sup>2</sup>, разница между показателями была статистически значимая ( $p=0,00072$ ).

ДНК-диагностика была проведена 41 больному в изучаемой группе больных с ЦП и 943 детям в группе пациентов без поражения печени (табл. 2–4). Отмечена склонность к преобладанию детей с генотипом F508del/F508del в группе больных с ЦП (табл. 2). «Тяжелые»

мутации были характерны для ЦП с портальной гипертензией, «мягкие» мутации в 4 раза чаще встречались в группе детей без поражения печени (табл. 3). При проведении генетического обследования выявлено, что аллельная частота мутации F508del встречалась с частотой 53,65% (53% – популяция). Аллельная частота мутации CFTR dele 2,3 составила 12,19% (8% – популяция, 5, 51% в группе без поражения печени), W1282X – 1,21% (1,4% – популяция, 2,12% – в группе без поражения печени), 2790-2A>G – 1,21% (1,6% – популяция, не встречалась в группе без поражения печени), S1196X – 1,21% (0,6% – популяция, 0,31% в группе без поражения печени), 3821-3823del T – 1,21% (0,58% в группе без поражения печени).

Микрофлора дыхательных путей была представлена характерными микробными агентами. В группе детей с ЦП с портальной гипертензией достоверно больше ( $p=0,00000$ ) было число пациентов с хронической колонизацией дыха-

Таблица 2

Распространенность мутации F508del в группе больных с ЦП

Генотип	Группа детей с ЦП с портальной гипертензией (n=46)	Группа детей без поражения печени (n=1051)
F508del/F508del	15 (32,6%)	259 (24,64%)
F508del/другая мутация	14 (30,43%)	456 (43,38%)
не F508del/не F508del	12 (26,08%)	228 (21,69%)
Нет данных	5 (10,86%)	108 (10,27%)
<b>Итого</b>	<b>46</b>	<b>1051</b>

Таблица 3

Распределение мутаций по классам генетического дефекта

Класс мутаций	Группа детей с ЦП с портальной гипертензией (n=46)	Группа детей без поражения печени (n=1051)
Тяжелые (1–3 классы)	26 (56,52%)	493 (46,9%)
Мягкие (4–5 классы)	1 (2,17%)	100 (9,51%)
Неопределенные	19 (41,3%)	458 (43,47%)
<b>Итого</b>	<b>46</b>	<b>1051</b>

Таблица 4

Аллельная частота мутаций гена CFTR в группе детей с ЦП с портальной гипертензией\*

Мутация CFTR	Дети с ЦП с портальной гипертензией (n=41)		Дети без поражения печени (n=943)	
	n	%	n	%
F508del	44	53,65	975	51,69
CFTRdele 2, 3	10	12,19	104	5,51
R1066C	1	2,43	0	0
N1303K	1	1,21	26	1,23
2790-2A->G	1	1,21	0	0
G542X	1	1,21	18	0,95
3821-3823del T	1	1,21	11	0,58
394delTT	1	1,21	16	0,84
S1196X	1	1,21	6	0,31
W1282X	1	1,21	40	2,12
E 92K	1	1,21	47	2,49
Other	2	2,42	0	0
Unknown	14	17,07	415	22

\*Расчет проводили в группах с проведенной ДНК-диагностикой.



Распределение пациентов с ЦП в зависимости от микрофлоры дыхательных путей

Инфекционный агент	Дети с ЦП с портальной гипертензией (n=46)		Группа детей без поражения печени (n=1051)	
	n	%	n	%
Хроническая <i>Ps. aeruginosa</i>	25	54,34 p=0,00000	185	17,6
Интермитирующая <i>Ps. aeruginosa</i>	5	10,4	169	16,07
<i>S. aureus</i>	29	63	584	55,56
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	6	13,04 p=0,00000	17	1,61
Неферментирующая грамотрицательная флора	5	10,86	38	3,61
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2	4,34	16	1,52
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2,17	12	1,14
<i>Citrobacter freundii complex</i>	1	2,17	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,17	10	0,95

Таблица 6

Распределение больных МВ с ЦП по характеру осложнений

Осложнения МВ	Дети с ЦП с портальной гипертензией (n=46)		Группа детей без поражения печени (n=1051)	
	n	%	n	%
Мекониевый илеус	4	8,6	100	9,51
Диабет с ежедневным применением инсулина	6	13,04 p=0,00000	12	1,14
Пневмоторакс, потребовавший дренирования	0	0	5	0,47
Выраженное легочное кровотечение – более 250 мл	5	10,86 p=0,00000	1	0,095
Электролитные расстройства (синдром псевдо-Барттера)	0	0	62	5,89
Остеопороз	4	8,69 p=0,00000	13	1,23
Полипоз верхних дыхательных путей	9	19,56	155	14,74

тельных путей синегнойной палочкой (табл. 5). *Burkholderia cepacia complex* и неферментирующая грамотрицательная флора также встречались чаще (13,04% против 1,61% (p=0,00000) и 10,86% против 3,61% соответственно).

Мекониевый илеус в анамнезе регистрировался с одинаковой частотой в группах наблюдения. МВ-зависимый сахарный диабет – CF-related diabetes (CFRD) наблюдался у 6 пациентов (13,04% против 1,14% в группе без поражения печени (p=0,00000), 5 пациентов (10,86% против 0,095%) имели выраженное легочное кровотечение в анамнезе при ЦП против одного пациента в группе без поражения печени (p=0,00000). Остеопороз зарегистрирован также чаще в группе детей с ЦП и портальной гипертензией (8,69% против 1,23% (p=0,00000)). Частота полипоза у детей с ЦП не отличалась от детей без поражения печени. Случаев пневмоторакса, электролитных расстройств и аспергиллеза у детей с ЦП не отмечалось (табл. 6).

За период 2014 г. в группе с ЦП и портальной гипертензией умерли 6 (13,04%) детей, а в

группе без поражения печени – 4 (1,28%) больных (p=0,00001). Известно, что дети с МВ и ЦП с портальной гипертензией являются потенциальными претендентами на трансплантацию печени [19]. Трансплантация печени в 2014 г. была проведена одному ребенку (2,17%).

Таким образом, установлена частота ЦП при МВ в РФ, связь ЦП с поздней диагностикой МВ и высокой смертностью по сравнению с детьми без поражения печени, связь с низким нутритивным статусом, с развитием грамотрицательной инфекции, прежде всего с синегнойной, МВ-зависимым сахарным диабетом, остеопорозом, кровохарканьем.

В настоящее время трансплантация печени показана больным МВ в терминальной стадии ее поражения, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания. Возможна полная или частичная пересадка печени. По данным разных авторов, более одного года выживают от 75 до 80% пациентов и даже 85% педиатрических больных, выживаемость более 10 лет – 60%. При сочетанной пересадке легких и печени или

легких, сердца и печени более одного года выживают до 70–72% взрослых пациентов и до 83% детей [20, 21].

Проведение трансплантации печени до ухудшения функции легких и нутритивного статуса может снизить послеоперационные риски. Проведение ранней трансплантации печени приводит к стабилизации, а в некоторых случаях к улучшению функции легких после операции [22–24].

К 2016 г. в России выполнено 4 трансплантации печени у больных МВ детей, из них одной девочке (родственная трансплантация, донор – отец) и 3 мальчикам (2 от посмертного донора и одна родственная трансплантация, донор – мать).

Ниже приводим истории болезни детей с МВ, перенесших трансплантацию печени.

**Клинический пример № 1.** Девочка 16 лет, диагноз: муковисцидоз, смешанная форма. Е 84,8, генотип – F508del/F508del. Хронический гнойный обструктивный бронхит, бронхоэктазы. Хроническая стафилококковая инфекция. Хронический высев синегнойной палочки. Хронический полипозный пансинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень. Состояние после родственной ортотопической трансплантации печени.

Из анамнеза жизни известно, что у девочки с рождения наблюдаются увеличение живота, частый жирный стул, частые обструктивные бронхиты, с 1 года выпадение прямой кишки, в 7 лет увеличение печени до 4 см, селезенки – до 5 см, при обследовании выявлено: билирубин 18 мкмоль/л, повышение ферментов печени (АСТ 95 ЕД/л, АЛТ 77 ЕД/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) – 836 ЕД/л, тромбоциты  $150 \cdot 10^9$ /л, при УЗИ – гепатоспленомегалия с диффузными изменениями паренхимы, признаки цирротической трансформации печени, расширение воротной 10,5 мм и селезеночной – 8,5 мм вен, варикозное расширение вен пищевода I–II степени, на КТ органов брюшной полости ЦП, изменения в поджелудочной железе. Были исключены вирусные гепатиты, болезнь Гоше, аутоиммунный гепатит, диагностирован: криптогенный цирроз с признаками портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода. Заключение невролога: токсическая энцефалопатия; заключение офтальмолога: ангиопатия сетчатки обоих глаз.

В 8 лет при обследовании была выявлена панцистопения, снижение белково-синтетической функции печени. По данным клинической картины и лабораторно-инструментального обследования у ребенка с криптогенным ЦП с синдромами портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточностью были показания к трансплантации печени при отсутствии абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству. В качестве донора обследован и подготовлен отец пациентки.

В возрасте 9 лет на фоне прогрессирования цитопении (тромбоциты –  $77 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты –  $3,1 \cdot 10^9$ /л), увеличения ЩФ до 880 ЕД/л, холестерин 3,6 ммоль/л на фоне нормальных показателей трансаминаз и билирубина, снижения ПТИ до 72% и нарастания портальной гипертензии выполнена ортотопическая трансплантация левой доли печени от живого родственного донора.

Морфология удаленной печени (патологоанатомическое исследование): печень массой 690 г, наружная поверхность мелко- и крупнобугристая, плотной консистенции, светло-коричневого цвета, на разрезе ткань печени розово-коричневого цвета, узлового вида с диаметром узлов 0,6x1,3 см; гистологическое исследование: гепатоциты сморщенные, с базофильной цитоплазмой. Ядра среднего и малого калибра с глыбчатым хроматином. В цитоплазме гепатоцитов центральной зоны содержатся оптически пустые вакуоли. Портальные тракты расширены за счет фиброза, рыхло инфильтрованы моноцитами. Большое количество порто-центральных и порто-портальных септ. Множественные ложные дольки представлены мономорфными гепатоцитами с сохранением балочной структуры и рыхлым перифокальным фиброзом. Дуктулонеогенез умеренно выражен. Патологоанатомическое заключение (диагноз): цирроз печени.

Течение раннего послеоперационного периода без особенностей. Но на 14-е сутки развилась картина кишечной непроходимости, выполнена релапаротомия с последующей интубацией тонкой и толстой кишки. При выписке функция трансплантата удовлетворительная, тромбоциты –  $223 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты –  $3,2 \cdot 10^9$ /л, ЩФ 167 ЕД/л, трансаминазы в норме, ПТИ – 67%.

Через год после пересадки печени (в 10 лет) выявлен полипозный пансинусит. С 11 лет беспокоит постоянный кашель. С 12 лет отмечались ежемесячные подъемы температуры тела. В 12 лет при обследовании в условиях пульмонологического стационара на КТ органов грудной полости выявлены утолщение и уплотнение стенок бронхов с обеих сторон, перибронхиальные мелкоузелковые уплотнения в верхних отделах легких, диагностированы хронический бронхит, интерстициальная болезнь легких. В 13 лет при микробиологическом исследовании мокроты была обнаружена синегнойная палочка, терапия не проводилась. Тогда же был исключен туберкулез легких. Проведена потовая проба, получены диагностически значимые показатели – проводимость пота 103 ммоль/л (Макродакт), при дополнительном обследовании – панкреатическая эластаза кала менее 15 мкг/г кала, ДНК-диагностика – генотип: F508del/F508del. Таким образом, через 5 лет после трансплантации был установлен диагноз МВ, смешанная форма, тяжелое течение.

Начата базисная терапия МВ – курс антибактериальной противосинегнойной терапии, панкреатические ферменты, муколитическая и бронхолитическая терапия, кинезитерапия, витаминотерапия. На фоне лечения состояние значительно улучшилось: кашель стал реже, количество мокроты значительно уменьшилось, цвет ее стал более светлым, пациентка начала прибавлять в весе, через 6 месяцев ИМТ 19,91 кг/м<sup>2</sup>, в повторных посевах мокроты после проведения эрадикационного курса роста синегнойной палочки не было. Отмечаются рост золотистого стафилококка, улучшение показателей функции внешнего дыхания. Однако после госпитализации по поводу синдрома дистальной интестинальной обструкции и кисты яичника (2015) у ребенка вновь отмечается рост *Ps. aeruginosa*,

Динамика основных клинических показателей ребенка С. (клинический пример № 1)

Показатели/возраст/дата	Вес, кг	Рост, см	ФЖЕЛ, %	ОФВ <sub>1</sub> , %	Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л	НЬ, г/л	ПН, %	Печень, см от края реберной дуги по среднеключичной линии	Селезенка, см от края реберной дуги	ВРВП
С рождения частые бронхиты, пневмонии, увеличение живота, частый жирный обильный стул, плохая прибавка в весе, с 1 года выпадение прямой кишки, с 7 лет увеличение печени и селезенки, в 8 лет ВРВП, гиперспленизм												
7 лет	20	121	–	–	150	5,6	4,8	121	–	4	5	ВРВП
8 лет	22	121	–	–	102	3,4	4,29	119	64	3	7	ВРВП ВРВЖ
9 лет	27	134	–	–	77	3,1	–	–	72	2,5	6	ВРВП
9 лет 16.11.09	Ортопическая пересадка печени от родственного донора 14-е сутки после оперативного вмешательства – кишечная непроходимость											
После операции	–	–	–	–	223	3,2	4,15	94	69	1	5	abs
10 лет	Хронический полипозный гайморит, полипоз носа											
11 лет	Постоянный малопродуктивный кашель, густая гнойная мокрота											
12 лет	Лихорадка											
	–	–	–	–	228	6,2	–	134	74	1	3	abs
13 лет	Рост синегнойной палочки Диагностирован МВ											
	45,5	156	70	58,2	162	5,3	4,52	123	–	1	3	abs
	Начало базисной терапии МВ											
Через 6 мес	48	156	83	82	227	6,2	4,79	134	86	–	–	abs
Через год	49	158	83	81	–	–	–	–	91	–	–	abs

который принимает хроническое течение. При этом ОФВ<sub>1</sub> не понижается ниже 80%, сохраняется удовлетворительный нутритивный статус пациентки.

Регулярно наблюдалась в НИИ трансплантологии (табл. 5). Состояние трансплантата по данным инструментальных (УЗИ) и лабораторных исследований (биохимические показатели в норме, общего анализа крови без признаков угнетения ростков кроветворения, коагулограмма не изменена) удовлетворительное.

**Заключение:** данный клинический пример демонстрирует превалирование симптомов цирроза над классическими проявлениями МВ, несмотря на типичное течение МВ (стеаторея с рождения, ректальный пролапс, рецидивирующие бронхиты, затем билиарный цирроз, портальная гипертензия с 7 лет, синусит и назальный полипоз с 11 лет, бронхоэктазы с 13 лет, высев синегнойной палочки с 13 лет). Случай демонстрирует необходимость проведения дифференциальной диагностики с МВ при ЦП у детей. Данный случай самого длительного наблюдения больного с трансплантацией печени при МВ в нашей стране (в 2017 г. – 7 лет).

**Клинический пример № 2.** Мальчик, 13 лет. Диагноз: муковисцидоз, смешанная форма, E84.8, генотип F508del/F508del. Хронический гнойный обструктивный бронхит, ДН 0. Хроническая стафилококковая инфекция, рост *MSSA*. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень.

Состояние после родственной ортопическая трансплантации печени. Спленомегалия.

Из анамнеза: с рождения частый, жирный стул после каждого кормления, плохая прибавка в весе. С 5 месяцев отмечались неоднократные явления бронхообструкции на фоне ОРВИ. С 1 года – повторные обструктивные бронхиты, пневмонии с признаками дыхательной недостаточности (ДН) II–III степени. В возрасте 2 лет верифицирован диагноз МВ (высокие показатели потовой пробы на аппарате Макродакт (147 ммоль/л, 140 ммоль/л, 138 ммоль/л), ДНК-диагностика – гомозигота F508del/F508del, в копрограмме выявлен нейтральный жир (++++)), при УЗИ органов брюшной полости описаны диффузные изменения в печени). В 3 года выявлена гепатоспленомегалия. При проведении непрямо́й эластометрии печени выявлены признаки ЦП (стадия фиброза F4 по METAVIR=цирроз) с признаками портальной гипертензии, на ФЭГДС – варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) II степени, биохимический анализ крови в норме, данных за цитоллиз нет (АЛТ 18ЕД/л, АСТ 19 ЕД/л), холестерин 3 ммоль/л, коагулограмма в норме. При обследовании в ФГБУ ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова выявлены показания к пересадке печени – ЦП, портальная гипертензия, спленомегалия, панцитопения, асцит. В связи с необратимостью болезни и бесперспективностью консервативного лечения рекомендовано проведение трансплантации печени. В качестве потенциального родственного доно-

ра обследована мать ребенка, противопоказаний к донорству не выявлено. В возрасте 11 лет выполнена родственная ортотопическая трансплантация правой доли печени от матери. Удалена селезенка.

Послеоперационный период протекал гладко. Проводилась иммуносупрессивная (такролимус 6 мг/сут, микофеноловая кислота (майфортик) 360 мг/сут), антибактериальная (тигекцилин (тигацил), линезолид (зивокс), офлоксацин, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол), противогрибковая (флуконазол), противовирусная (ганцикловир, валганцикловир (вальцит)), гастропротективная (фамотидин, эзомепразол (нексиум)), антиагрегантная (курантил), ингаляционная (пульмозим, будесонид (пульмикорт), тобрамицин, колистин), симптоматическая терапия. По данным биохимического анализа крови (АЛТ 33 Ед/л, АСТ 43 Ед/л, ЩФ 612 Ед/л, билирубин 8,4 мкмоль/л, мочевины 5,5 ммоль/л), коагулограммы, УЗИ, функция трансплантата стабильная. В общем анализе крови тромбоцитоз до  $783 \cdot 10^9$ /л. Регулярно наблюдался в НИИ трансплантологии, динамика положительная, на фоне приема иммуносупрессивной терапии поздний послеоперационный период протекал гладко. При плановом осмотре ребенка в отделении муковисцидоза в возрасте 12 лет (1 год после трансплантации печени) на фоне длительной медикаментозной иммуносупрессии признаков прогрессирования заболевания со стороны бронхолегочной системы не выявлено, обострений бронхолегочного процесса за прошедший период не отмечалось. Нутритивный статус удовлетворительный, функция трансплантата удовлетворительная. УЗИ брюшной полости – контуры трансплантата ровные, четкие, эхогенность повышена, однородная, размеры 11,2x8,1 см. Воротная вена 1,1 см, скорость кровотока не нарушена, внутривеночные желчные протоки 1–2 мм, в области ворот – 3–4 мм.

В биохимическом анализе крови стабильно показатели не изменены (АСТ 57 ед/л, АЛТ 36 ед/л), общий анализ крови – без патологии за исключением сохраняющегося умеренного тромбоцитоза до  $539 \cdot 10^9$ /л, коагулограмма в пределах нормы.

**Заключение:** данный случай демонстрирует раннее формирование ЦП, осложненное портальной гипертензией, гиперспленизмом, развитием печеночно-клеточной недостаточности. Улучшение течения бронхолегочного процесса после проведения трансплантации печени согласуется с данными мировой литературы и описывается многими специалистами.

**Клинический пример № 3.** Мальчик, 14 лет, диагноз: муковисцидоз, смешанная форма, E 84.8, генотип F508del/604insA. Хронический обструктивный хронический бронхит. ДН 0 степени. Хроническая панкреатическая недостаточность, тяжелая степень. Состояние после ортотопической трансплантации печени от посмертного донора. Состояние после спленэктомии. Остеопороз. Микробиологический диагноз: *MSSA, Ps. aeruginosa*.

Из анамнеза – ребенок от II беременности, I преждевременных родов на 36-й неделе беременности, с рождения кишечный синдром – видимая стеаторея, плохая прибавка в весе, с возраста 1 месяц – респи-

раторный синдром в виде навязчивого мучительного кашля, повторных обструктивных бронхитов. В возрасте 2 месяцев заподозрен МВ, проведена потовая проба, получены пограничные и отрицательные значения (аппарат Нанодакт) – 40 ммоль/л, 35 ммоль/л, 23 ммоль/л. Направлен на ДНК-диагностику, выявлена мутация гена *CFTR F508del* в гетерозиготном состоянии. Консультирован в Российском центре муковисцидоза, диагностирован МВ, смешанная форма, назначена базисная терапия. Но в дальнейшем ребенок не наблюдался у специалистов по муковисцидозу, базисную терапию не получал. С рождения отмечались признаки недостаточности поджелудочной железы – видимая стеаторея на жирные продукты, с 2,5 до 3,5 лет отмечалось выпадение прямой кишки, хотя прибавка в весе была достаточная, вес в 1 год – 11,5 кг. Респираторный синдром наблюдался в виде повторных затяжных пневмоний, кашель по утрам регистрировался в течение длительного времени. Симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол» с 12 лет. Трижды обострение хронического гайморита. С 14 лет ухудшение состояния в виде постоянной одышки, утомляемости, тяжести в животе. Ребенок самостоятельно обнаружил у себя плотное образование в животе, консультирован в филиале НИИДГ им. Рогачева по месту жительства, при осмотре – гепатоспленомегалия, при обследовании – лейкопения (лейкоциты  $1,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $405 \cdot 10^9$ /л).

При консультации и обследовании в Российском центре муковисцидоза проведена потовая проба на аппарате Нанодакт, получены диагностически значимые показатели – 117 ммоль/л, низкие цифры панкреатической эластазы – <15 мкг на 1 г кала (тяжелая степень панкреатической недостаточности, норма более 200 мкг на 1 г кала), выявлена вторая мутация гена *CFTR* – 604insA. Подтвержден диагноз МВ, диагностированы ЦП, синдром портальной гипертензии, гиперспленизм, панцитопения. На КТ легких определялись сформированные бронхоэктазы, плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон. ФВД – вентиляционной недостаточности нет. При осмотре: печень у края реберной дуги, селезенка + 13 см, плотная, бугристая. Консультирован кардиологом – легочная гипертензия умеренная (среднее давление на легочной артерии 40 мм рт. ст.), НК 0. Начата базисная терапия МВ (панкреатические ферменты, муколитики, кинезитерапия, витаминотерапия, антибактериальная терапия в периоды обострений) с положительным эффектом, ребенок прибавлял в весе, купировался синдром мукостаза.

Был направлен на консультацию и обследование в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова». После обследования рекомендована трансплантация печени. При обследовании гемоглобин 97 г/л, панцитопения (эритроциты  $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты  $68 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты  $1,8 \cdot 10^9$ /л), коагулограмма – ПТИ 76%, фибриноген 1,58 г/л, в биохимическом анализе крови – признаков цитолиза нет, трансаминазы в норме, билирубин, общий белок и альбумин в норме, ЩФ 715 ЕД/л. При УЗИ признаки ЦП, портальной гипертензии, спленомегалия. При осмотре печень увеличена до +3 см, селезенка +13 см. Планировалась трансплантация



от родственного донора, но при обследовании потенциальных доноров (мать, отец) выявлены противопоказания к родственной трансплантации. Ребенок поставлен в лист ожидания трансплантат печени от посмертного донора. Проведена подготовка к трансплантации согласно стандарту и национальному консенсусу МВ, проведена вакцинация: от пневмококковой инфекции, от гемофильной палочки, синегнойной палочки, первая вакцинация ВГВ.

При контрольном осмотре через 7 месяцев (возраст 15 лет) в Российском центре МВ на фоне регулярной базисной терапии состояние несколько стабилизировалось, прибавил в весе 4800 г (вес – 49 кг 500 г), вырос на 7 см (рост – 164 см), ФВД в норме, мукостаза нет, нормализовалось среднее давление в легочной артерии. Однако увеличались размеры селезенки до +20 см от края реберной дуги (+7 см), отмечалось снижение лейкоцитов до  $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Через 8 месяцев после постановки на учет в Российском центре МВ и через 6 месяцев нахождения в листе ожидания проведена ортотопическая трансплантация печени, левосторонняя латеральная секторэктомия трансплантата. Послеоперационный период протекал гладко, признаков обострения бронхолегочного процесса не было. При выписке состояние трансплантата удовлетворительное, гемоглобин 111 г/л, эритроциты  $3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$  тромбоциты  $108 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $4,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , ЩФ 161 ЕД/л, АЛТ после операции повышалась до 93 ЕД/л и снизилась до 55 ЕД/л при выписке.

Базисную терапию МВ получал в полном объеме одновременно с иммуносупрессивной (метилпреднизолон и такролимус (програф)), антибактериальной (ципрофлоксацин и ко-тримоксазол), антимикотической (флуконазол) и противовирусной терапией (валганцикловир).

При осмотре через 2 месяца после пересадки печени – состояние средней тяжести, самочувствие не страдает, вес 48,5 кг, рост 165 см, сатурация кислорода 98–99%. Жалоб нет, кожа, зев чистые, одышки нет, в т.ч. и при нагрузке, носовое дыхание не страдает, кашель редкий после ингаляционной терапии, грудная клетка симметричной формы, не вздута, участвует в акте дыхания. Дыхание проводится во все отделы легких, хрипов нет, в т.ч. и при форсированном дыхании, ЧДД 20 в мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 100 уд/мин. Живот не увеличен в объеме, безболезненный, не вздут, печень (трансплантант) выступает из-под края реберной дуги на  $+4+4+1/3$ , край острый, селезенка +6 см, плотная, бугристая, безболезненная, стул 1–2 раза в сутки, полифекалии, видимой стеатореи нет на фоне ферментной терапии (суточная доза Креона = 7,34 тыс/кг по липазе).

При обследовании: спирометрия в норме. Посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам — рост *Ps. aeruginosa*  $10^4$ . Начат курс эрадикационной терапии в виде ингаляций колистином по 1 млн 2 раза в день на 3 месяца, ципрофлоксацин внутрь 750 мг 2 раза в день в течение 21 дня. В контрольных посевах мокроты сохраняется рост *Ps. aeruginosa* в виде единичных колоний.

Через 5 месяцев после трансплантации госпитализирован в отделение пульмонологии областной

детской клинической больницы по месту жительства в связи с однократным эпизодом кровохаркания, снижением тромбоцитов до  $48 \cdot 10^9/\text{л}$  и лейкоцитов до  $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ . Консультирован в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. Шумакова», было принято решение о плановой спленэктомии. Через 6 месяцев после трансплантации печени проведена спленэктомия. Послеоперационный период протекал гладко. На 2-е сутки после операции – лейкоциты  $11 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ . При осмотре в центре муковисцидоза (через 7 месяцев после трансплантации печени и 15 дней после спленэктомии) – сатурация кислорода 98%, вес 48 кг (вес удаленной селезенки 2,5 кг), тромбоциты  $300 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $12 \cdot 10^9/\text{л}$ , в легких хрипов нет, ФВД – вентиляционных нарушений нет. Посев мокроты – рост *Ps. aeruginosa*, единичные колонии. Функция трансплантат стабильная (табл. 8).

**Заключение:** данный клинический случай демонстрирует раннюю диагностику МВ на основании клинической картины до внедрения неонатального скрининга, но позднее начало базисной терапии МВ из-за недоверия родителей врачам, нежелания принять диагноз из-за отсутствия психологической поддержки родителей детей с впервые установленным диагнозом. У ребенка имело место преимущественное поражение печени при МВ со значительным нарушением функции селезенки. Рост *Ps. aeruginosa* в послеоперационном периоде, возможно, связан с госпитальной микрофлорой хирургического стационара.

**Клинический случай № 4.** Мальчик, 15 лет. Диагноз: муковисцидоз, смешанная форма, генотип F508del/F508del; Хронический гнойный обструктивный бронхит; ДН 0 степени. Пансинусит. Состояние после ортотопической трансплантации печени от трупного донора от 22.10.15 по поводу цирроза печени.

Из анамнеза: наследственность отягощена (родная сестра отца, больная МВ, погибла в возрасте 6 мес). С рождения стул частый, с видимой стеатореей. В возрасте 1 месяца перенес двустороннюю пневмонию, осложнившуюся ДВС-синдромом, в течение первого года повторные обструктивные бронхиты с затяжным течением. Диагноз МВ установлен в возрасте 2,5 лет при обследовании в Российском центре муковисцидоза: проводимость пота 77 ммоль/л на аппарате «Макродакт», ДНК-диагностика – гомозигота F508del. С раннего возраста отмечалось увеличение размеров печени, изменения на УЗИ, формирование ЦП. С 11 лет – спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода. С 12 лет начали беспокоить носовые кровотечения, в клиническом анализе крови отмечались лейкопения ( $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения ( $83 \cdot 10^9/\text{л}$ ), биохимические показатели – незначительное повышение трансаминаз до 67 ед/л АЛТ, 89 ед/л АСТ, повышение ЩФ до 578 ед/л, направлен на консультацию в Федеральный научный центр трансплантологии им. В.И. Шумакова. В связи с бесперспективностью консервативного лечения показана трансплантация печени.

В возрасте 13 лет проведена трансплантация печени от посмертного донора. Послеоперационный период

Динамика основных клинико-лабораторных показателей ребенка Г. (клинический пример № 3)

Показатели/ возраст/ дата	Вес, кг	Рост, см	ФЖЕЛ, %	ОФВ <sub>1</sub> , %	Тромбоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	Лейкоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	Эритроциты, • 10 <sup>12</sup> /л	Гб, г/л	ПН, %	Печень, см от края реберной дуги по средне- ключичной линии	Селезенка, см от края реберной дуги	Портальная гипертензия
С рождения кишечный синдром – видимая стеаторея, плохая прибавка в весе, с 1 мес респираторный синдром в виде навязчивого мучительного кашля, повторных обструктивных бронхитов. В возрасте 2 мес диагностирован МВ												
Базисную терапию не получал, не обследовался. С 2,5 до 3,5 лет отмечалось выпадение прямой кишки, повторные затяжные пневмонии, утреннее закашливание. Симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол» с 12 лет. Трижды обострение хронического гайморита. С 14 лет года ухудшение состояния в виде постоянной одышки, утомляемости, тяжести в животе. Легочная гипертензия – СД ЛА 40 мм рт. ст.												
11.12.2014	Начало базисной терапии муковисцидоза											
14 лет	–	–	–	–	54	2,0	2,7	86	–	–	–	Воротная вена 16 мм Селезеночная вена 12 мм
22.01.2015	Консультация в НИИ им. акад. В.И. Шумакова. Диагностирован ЦП, портальная гипертензия (ВРВП II степени, спленомегалия, цитопения) класс А по Чайлд Пью											
Консультация в Российском центре муковисцидоза												
2.02.2015	44,7	157	100	103	55	2,1	–	105	66	+0+0 +в/3	+13	ВРВП II степени
15.05.2015					43	1,8	2,9	96	78			
9.07.2015	Консультация в ФБГУ Научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова. Поставлен в лист ожидания трансплантата печени от посмертного донора											
	–	–	–	–	64	1,7	4,6	114	–	–	–	–
15.09.2015	Консультация в Российском центре муковисцидоза											
	49,5	164	100	104	–	1,8	–			+0+0 +в/3	+20	ВРВП II степени
22.10.2015	Ортопическая пересадка печени от посмертного донора, левосторонняя латеральная секторэктомия трансплантата											
22.12.2015	48,5	165	–	–	–	–	–	–	–	+4+4+ с/3 (трансплантант)	+6	–
19.03.2016	–	–	–	–	43	1,2	4,7	109	70	+4+4+ с/3 (трансплантант)	+7	–
5.04.2016	51,8	166	107	110	54	1,8	3,6	120	88	+4+4+ с/3 (трансплантант)	+9	ВРВП III степени
19.04.2016	Спленэктомия											
25.04.2016	–	–	–	–	150	12,7	–	–	85	–	abs	abs
5.05.2016	48	–	105	108	300	12	5,0	117	–	–	abs	abs

протекал гладко. В динамике отмечались улучшение показателей клинического анализа крови (тромбоцитов, лейкоцитов), уменьшение размеров селезенки.

При осмотре в центре МВ через 2 месяца после трансплантации (13 лет 2 мес): вес 43 кг, рост 159 см; Sat O<sub>2</sub> 99%. ЧСС 88 в мин, ЧДД 18 в мин. Кашля нет. Носовое дыхание не затруднено. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий,

безболезненный при пальпации, печень +0,5+0,5+в/3, селезенка не пальпируется. Стул 2 раза в день оформленный. Отеков, дизурии нет. При спирометрии нарушений бронхиальной проходимости не выявлено: ФЖЕЛ – 3,21 л (93%), ОФВ<sub>1</sub> – 2,89 л (101%). УЗИ органов брюшной полости: небольшое количество анэхогенной жидкости в малом тазу. Паренхима печени однородная, эхогенность несколько повышена.

## Динамика основных клинико-лабораторных показателей ребенка Г. (клинический пример № 4)

Показатели/ возраст/ дата	Вес, кг	Рост, см	ФЖЕЛ, %	ОФВ1, %	Тромбоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	Лейкоциты, • 10 <sup>9</sup> /л	Эритроциты, • 10 <sup>12</sup> /л	Нб, г/л	ПН, %	Печень, см от края реберной дуги по средне- ключич- ной линии	Селезенка, см от края реберной дуги	ВРВП
С рождения повторные пневмонии, обструктивные бронхиты, затяжное течение, кишечный синдром в виде жирного стула												
3 года	16,8	98	–	–	264	7,4	4	122	80	4,5	0	abs
4 года	19	106	–	–	308	7,4	4,78	129	50	6	0	
6 лет	24,3	125	91	108	263	5	4,8	128	–	5	0	abs
8 лет	28,8	134	–	–	176	4	4,7	122	–	5	1	
11 лет	–	–	–	–	174	3,8	4,92	130	–	3	3	ВРВП
12 лет	42,6	157	90	103	83	3,5	5,05	131	64	1,5	4	ВРВП
13 лет	Ортопедическая пересадка печени от посмертного донора											
Через 2 мес после трансплан- тации	43	159	93	101	132	6,5	4,9	131	82	1	0	abs
Через год после трансплан- тации	47	160	97	105	121	6,8	4,84	142		0,5	0	abs

В общем анализе крови – тромбоциты  $132 \cdot 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $6,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $4,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , Нб 131 г/л. Получает базисную терапию МВ (панкреатин 10 тыс по 4 капсулы на прием пищи, ингаляции Дорназы-альфа 2,5 мг, гипертонического раствора NaCl 5% по 4 мл x 2 раза в день, жирорастворимые витамины, кинезитерапию) и назначения специалиста-трансплантолога (метилпреднизолон 6 мг, такролимус 4 мг 2 раза в сутки, ко-тримоксазол внутрь 960 мг 2 раза, урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут, витаминотерапия, омепразол 40 мг/сут, фамотидин 20 мг, ципрофлоксацин 1000 г/сут, валганцикловир 450 мг/сут, флуконазол 100 мг через день) (табл. 9).

**Заключение:** данный случай демонстрирует ребенка с мутацией F508del в гомозиготном состоянии («тяжелая» мутация 2 класса), преобладание в клинической картине поражения печени с формированием ЦП, развитием портальной гипертензии. При этом отмечаются стабильное течение хронического бронхолегочного процесса, отсутствие отставания в физическом развитии.

Морфологическая картина ЦП у всех пациентов была идентична и демонстрировала билиарный цирроз с обтурацией внутрипеченочных желчевыводящих путей: мультилобулярный билиарный цирроз с выраженным отеком, воспалительной инфильтрацией, пролиферация желчных протоков. Капсула печени пациентов была фиброзирована, балочное строение нарушено. Портальные тракты были расширены и фиброзированы. По периферии отдельных портальных трактов наблюдалась пролиферация желчных протоков со скоплением эозинофильных масс, выявлялись проникновение коллагеновых воло-

кон через пограничную пластинку вглубь долек с образованием ложных долек, различной степени выраженности жировая дистрофия гепатоцитов.

Лабораторно-инструментальная характеристика ЦП у обследованных пациентов была следующей. По данным УЗИ, МСКТ органов брюшной полости выявлены признаки ЦП (неровность, бугристость контуров печени, диффузные изменения по типу цирроза), признаки портальной гипертензии (спленомегалия, расширение воротной вены); по данным ФЭГДС – варикозно расширенные вены пищевода разной степени выраженности; при лабораторном исследовании были выявлены признаки гиперспленизма (панцитопения), печеночно-клеточной недостаточности (гипопротромбинемия, гипохолестеринемия, тенденция к гипоальбуминемии), холестаза (увеличение ЩФ) на фоне отсутствия или незначительного цитолиза.

### Выводы

1. ЦП с портальной гипертензией среди детей с МВ составляет 3,04%, из которых 89,13% – дети старше 7 лет. Пациенты с ЦП и портальной гипертензией достоверно чаще имеют хроническое инфицирование дыхательного тракта грамотрицательной микрофлорой, МВ-ассоциированный сахарный диабет, остеопороз и легочные кровотечения, низкий нутритивный статус. В то же время в клинической практике наблюдаются случаи течения МВ с доминированием симптомов поражения печени с исходом в ЦП над легочными и кишечными проявлениями заболевания.

2. Для исключения МВ у детей с ЦП рекомендуется следующая этапность диагностики заболевания: 1 этап – при сборе анамнеза сделать акцент на перенесенные бронхолегочные заболевания, синуситы, назальный полипоз; 2 этап – проведение потовой пробы; 3 этап – генетическое обследование согласно рекомендациям Национального консенсуса по муковисцидозу.

3. Показанием к проведению трансплантации печени при МВ является ЦП с прогрессированием синдрома портальной гипертензии, гиперспленизма. Проведение трансплантации печени до снижения функции легких и нутритивного статуса может снизить послеоперационные риски. Возможна полная или частичная пересадка печени.

4. В позднем послеоперационном периоде до настоящего времени у всех пациентов функция печеночного трансплантата оставалась стабильной и удовлетворительной (ферменты цитолиза и холестаза в норме, белково-синтетическая функция трансплантата сохранна), в связи с чем не возникало необходимости в проведении морфологического исследования печеночного трансплантата. Купировались признаки портальной гипертензии, нормализовались размеры селезенки у тех больных, которым не была проведена спленэктомия. У 3 больных отмечено улучшение легочной функции.

**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

## Литература

1. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am. J. Dis. Child.* 1938; 56: 344–399.
2. 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.
3. Bodian MM. Fibrocystic disease of the pancreas. London: Heinemann, 1952.
4. 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.
5. Cystic fibrosis. Liver and biliary disease in cystic fibrosis. 3<sup>d</sup> ed. Eds. M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007: 477.
6. Lamireau T, MonnerEAU S. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J. Hepatol.* 2004; 41: 920–925.
7. Collardeau-Frachon S, Bouvier R, Le Gall C, Rivet C, Cabet F, Bellon G, Lachaux, Scoazec JY. Unexpected diagnosis of cystic fibrosis at liver biopsy: a report of four pediatric cases. *Virchows Arch.* 2007; 451: 57–64.
8. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S29–36.
9. Ian DD' Agata, Williams F, Balistreri. Evaluation of Liver Diseases in the Pediatric Patient. *Pediatric in Review.* 2002; 20 (11): 376–389.
10. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13 (6): 529–536.
11. Marino CR, Gorelick FS. Scientific advances in cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 1992; 103: 681–693.
12. Cystic fibrosis. Liver and biliary disease in cystic fibrosis. 3<sup>d</sup> ed. Eds. M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, 2007: 477.
13. 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.
14. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение печени при муковисцидозе. В кн.: Детская гепатология. Б.С. Каганов, ред. М.: Династия, 2009: 404–414.
15. Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25 (3): 272–278.
16. Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечащий врач.* 2012; 2: 84–88.
17. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, Garcia-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005; 129: 512–521.
18. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U, Mirza D, Buckels J, Stableforth D, Elias E. Transplantation for cystic fibrosis: Outcome following early liver transplantation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2002; 17: 208–213.
19. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: «Компания Боргес», 205 с.
20. Desai CS, Gruessner A, Habib S, Gruessner R, Khan KM. Survival of cystic fibrosis patients undergoing liver and liver-lung transplantations. *Transplant Proc.* 2013; 45 (1): 290–292. doi:10.1016/j.transproceed.2012.02.033. Epub 2012 Sep 13.
21. Готье С.В., Цирульникова О.М., Зайнудинов З.М. Трансплантация печени у детей. В кн.: Детская гепатология. Б.С. Каганов, ред. М.: Издательство «Династия», 2009: 554–575.
22. Fridell JA, Bond GJ, Mazariegos GV. Liver transplantation in children with cystic fibrosis: a long-term longitudinal review of a single center's experience. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38 (8): 1152–1156.
23. Noble-Jamieson G, Barnes ND. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J. R. Soc. Med.* 1996; 89 (Suppl. 27): 31.
24. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 (2): 208–213.