

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-44-50

Наследственные заболевания печени периода новорожденности

Ревна М. О., Гайдук И. М., Мишкина Т. В., Баирова С. В., Колтунцева И. В., Иванов Д. О.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Hereditary diseases of the liver of the neonatal period

M. O. Revnova, I. M. Gaiduk, S. V. Bairova, I. V. Koltunceva, T. V. Mishkina, D. O. Ivanov

State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Для цитирования: Ревна М. О., Гайдук И. М., Мишкина Т. В., Баирова С. В., Колтунцева И. В., Иванов Д. О. Наследственные заболевания печени периода новорожденности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11): 44–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-44-50

For citation: Revnova M. O., Gaiduk I. M., Bairova S. V., Koltunceva I. V., Mishkina T. V., Ivanov D. O. Hereditary diseases of the liver of the neonatal period. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;171(11): 44–50. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-44-50

✉ **Corresponding author:**

Ревна Мария Олеговна
Mariya O. Revnova
revnoff@mail.ru

Ревна Мария Олеговна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии имени акад. А. Ф. Тура
Гайдук Ирина Михайловна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии имени акад. А. Ф. Тура
Баирова Светлана Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии имени акад. А. Ф. Тура
Колтунцева Инна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии имени акад. А. Ф. Тура
Мишкина Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии имени акад. А. Ф. Тура
Иванов Дмитрий Олегович, д.м.н., профессор, ректор, главный неонатолог

Mariya O. Revnova, MD, PhD, Dr Med Sci Professorm Head, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A. F. Tour;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>

Irina M. Gaiduk, MD, PhD, Dr Med Sci Professor Department of Outpatient Pediatrics n.a. A. F. Tour;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3633-4662>

Tatjana V. Mishkina, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics n.a. A. F. Tour;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5498-6061>

Svetlana V. Bairova, Cand. Of Med. Sci., Associate Professor, Department of Outpatient Pediatrics n.a. A. F. Tour;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>

Inna V. Koltunceva, Cand. Of Med. Sci., Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics n.a. A. F. Tour;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>

Dimitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector, Chief Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

Резюме

В генезе развития хронических заболеваний печени и печеночной недостаточности в детском возрасте ведущее место принадлежит наследственным заболеваниям печени. Своевременная диагностика позволяет выявить данную патологию в раннем возрасте и выбрать правильную лечебную тактику и улучшить прогноз. В статье представлен современный взгляд на такие заболевания как — дефицит альфа 1-антитрипсина, неонатальный гемохроматоз, эритропоэтическая протопорфирия, муковисцидоз. Лечение таких заболеваний должно быть комплексным, основанном на принципе междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: дети, наследственные заболевания, наследственные заболевания печени, диагностика, принципы терапии

Summary

In the genesis of the development of chronic liver and liver diseases in childhood insufficiency, the leading place belongs to hereditary liver diseases. Timely diagnosis allows you to identify this pathology at an early age and choose the right treatment tactics, and improve the prognosis. The article presents a modern view of diseases such as alpha 1-antitrypsin deficiency, neonatal hemochromatosis, erythropoietic protoporphyria, cystic fibrosis. The treatment of such diseases should be comprehensive, based on the principle of an interdisciplinary approach.

Keywords: children, hereditary diseases, hereditary liver diseases, diagnosis, principles of therapy

Актуальность. Наследственные заболевания печени у новорожденных являются одной из наиболее частых причин неонатального холестаза, хронических поражений печени и печёночной недостаточности. Печень и желчевыводящие пути у детей имеют ряд особенностей. Именно в постнатальном периоде отмечается быстрое развитие и совершенствование отдельных функций гепатобилиарной системы, причем темп этих процессов в основном увеличивается параллельно нарастанию массы тела, что обеспечивает нормальное развитие

ребенка. Сроки становления отдельных видов метаболизма, в которых принимает участие печень, обычно связаны с адаптацией к условиям развития ребенка в определенном возрастном периоде. В то же время у детей выявляется ряд врожденных аномалий развития, которые обусловлены генетическими – наследственными факторами. В статье представлены современный взгляд на клинику, диагностику и ведение детей с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Внутрипечёночный холестаз без нарушения синтеза или экскреции желчных кислот. Дефицит α -1антитрипсина

Эпидемиология заболевания изучена достаточно хорошо и по данным исследований, проведенных в Швеции, 11% пациентов с фенотипом PiZ разворачивают картину холестаза новорожденных. В 25% случаев развивается острая печёночная недостаточность новорожденных, у 25% – хроническое заболевание печени и цирроз, в 50% постепенно нормализуется функция печени, и они выздоравливают [1]. Однако у 6% заболевание печени может развиваться в более старшем детском возрасте без указаний на поражение печени в периоде новорожденности [2].

Частота заболевания составляет приблизительно 1:1600–1:2000 живорождённых. α -1антитрипсин является антипротеазным ингибитором и представляет собой гликопротеин, синтез которого осуществляется в гепатоцитах. Его функция в основном заключается в ингибировании нейтрофильной эластазы, но также трипсина, коллагеназы и некоторых других ферментов. Он содержится в основных жидкостях организма (спинномозговой жидкости, дуоденальном секрете, бронхиальном секрете, поте, материнском молоке) и его концентрация составляет 150–350 мг/дл.

Этиология и патогенез. Поражается единственный ген, и аллели, которые обычно вызывают заболевание – это PiZ(Glu3421Lys) и PiS (Glu264Val), что приводит к резкому снижению уровня α -1антитрипсина соответственно до 15% и 60% от нормы [3]. В детском возрасте играет роль только PiZ вариант. Механизм повреждения печени до конца не выяснен, но есть данные о накоплении аномальных белков в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита, которые могут быть обнаружены при световой микроскопии в виде Шифф-позитивных гранул [4]. Накопление дефектного Z α -1антитрипсина в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцита является триггером стрессового состояния клетки с активацией нуклеарного фактора каппа В, ассоциированного с В-клеточным рецептором протеина-31, участвующем в механизме аутофагальной реакции.

Эти и другие механизмы путём каскадной модели повреждения приводят к гибели гепатоцита [5].

Клиническая картина в периоде новорожденности включает гепатомегалию, обесцвечивание кала, потемнение мочи; быстро развивается асцит и геморрагический диатез.

Лабораторные и инструментальные исследования. Уровни трансаминаз повышены, билирубин в норме или слегка повышен. Отмечается повышение маркеров холестаза – ГГТП. Концентрация α -1антитрипсина в плазме крови обычно снижена вследствие нарушения его образования в печени. Однако нормальные значения α -1антитрипсина не всегда исключают диагноз, так как воспалительные и деструктивные процессы в тканях могут значительно повысить его концентрацию. Гистологическое исследование биоптата печени выявляет ШИК-позитивные тельца в гепатоцитах. Диагноз устанавливается после генетического обследования и идентификации PiZ гомозиготы.

Диагностика заболевания начинается с выявления синдрома холестаза, при котором обязательным является обследование на исключение или подтверждение дефицита α -1антитрипсина. Для этого определяются уровни его в сыворотке крови, проводится биопсия печени и при необходимости генетическое обследование. Дифференциальная диагностика проводится со всеми заболеваниями новорожденных и детей грудного возраста, проявляющихся холестазом.

Лечение. Специфического лечения не существует, и в основном лечение представляет из себя поддерживающие мероприятия с тщательным отслеживанием начала возможных осложнений до проведения трансплантации печени, которая помимо прочего нормализует активность α -1антитрипсина и предотвращает развитие заболеваний легких. Выживаемость после трансплантации печени составляет 83–96% по данным различных центров [6].

Неонатальный гемохроматоз (или врождённый гемохроматоз (ВГХ))

Неонатальный гемохроматоз представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся увеличением всасывания железа в кишке и отложением его в клетках печени, сердца, поджелудочной железы и других эндокринных желёз. У новорождённых железо откладывается в большом количестве в клетках печени. Данные о частоте ВГХ отсутствуют.

Этиология и патогенез. Результаты генетических исследований свидетельствуют, что патологический ген сцеплен с А-локусом комплекса гистосовместимости HLA на коротком плече 6 хромосомы. Имеется предположение о фетоплацентарной недостаточности, которая приводит к избыточному накоплению железа в печени плода, причём никаких специфических нарушений метаболизма железа

обнаружено не было [7]. Происходит нарушение контроля обратной связи поступления железа от матери вследствие низкой экспрессии гепсидина печенью плода, что ведет к избыточному накоплению железа [8]. К наиболее поражённым тканям относятся ацинарные клетки поджелудочной железы, миокард, эпителий фолликулов щитовидной железы, кора надпочечников, слизистая носоглотки и трахеобронхиального дерева. Интересно, что ретикулоэндотелиальные клетки селезёнки и клетки Купфера не накапливают железа. Таким образом, при наследственном гемохроматозе избыток железа вызывает поражение печени, а при неонатальном гемохроматозе, наоборот, заболевание печени предшествует избыточному накоплению железа и предопределяет его. Поэтому нет необходимости проводить генетическое тестирование родителей ребёнка с неонатальным гемохроматозом на врождённый гемохроматоз [9].

Клиническая картина. Часто дети рождаются в срок с признаками внутриутробной гипотрофии. Состояние при рождении обычно тяжелое с признаками острой печёночной недостаточности, желтуха появляется в первые сутки жизни. Часто имеются респираторный дистресс синдром, цианоз, вздутие живота, отёки с возможным асцитом. Имеются данные о более позднем начале заболевания – в середине или в конце первого месяца жизни [10].

Лабораторные и инструментальные исследования. Основным диагностическим показателем является гиперферритинемия (более 800 нг/мл у 95% пациентов) при нормальном или даже сниженном уровне трансферрина. Железо плазмы повышено. У детей определяется повышение билирубина как прямого, так и непрямого, при этом конъюгированная фракция может повышаться очень незначительно. Уровни АЛТ и АСТ как правило не превышают норму, что может быть связано с тяжёлым внутриутробным поражением печени. Кроме того, снижается альбумин, выявляются гипогликемия, коагулопатия. Нужно подчеркнуть, что уровень ферритина выше 7000 нг/мл не характерен для неонатального гемохроматоза. В этом случае необходимо искать другую причину поражения печени [11]. При гисто-

Диагноз:

Основной – Гестационное аллоиммунное поражение печени (неонатальный гемохроматоз), реконвалесцент.

Осложнения – Фиброз печени. Синдром портальной гипертензии.

Сопутствующий – Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, средней степени тяжести. О. трахеобронхит, реконвалесцент.

Поступила планоно для контрольного обследования и определения тактики дальнейшего ведения.

Анамнез жизни ребенок от 5 беременности (1- роды в 2002 году, 2,3- беременности – м/а, 4 беременность в 2013 году, роды на 32 неделе, ребенок родился с весом 2220, рост 41 см, перенес неонатальную желтуху, лечение стационарное. С 12 по 32 неделю беременности имели место явления ринита, слабость, анемия, длительного заживления

логическом исследовании печени выявляются признаки фиброза или цирроза печени, в гепатоцитах обнаруживаются железо. Однако показатели избытка железа в плазме обычно настолько убедительны, что биопсии печени обычно не требуется [8].

Лечение и прогноз. Исследованиями Whittington P. F. (2007) установлено, что неонатальный гемохроматоз может развиваться в результате иммунной трансплацентарной реакции, нацеленной на печень плода, и в связи с этим автор предлагает более точное название: врождённый аллоиммунный гепатит [12]. На основании предложенной концепции было пролечено 4 пациента – проведено заменное переливание крови и внутривенное введение иммуноглобулинов в высоких дозах. Все пациенты выжили, из них 2 выздоровели, а двоим потребовалась трансплантация печени. Еженедельные инфузии иммуноглобулина в дозе 1г/кг веса тела были проведены беременным женщинам со срока 18 недель беременности, у которых предыдущие беременности заканчивались рождением детей с неонатальным гемохроматозом. Лечение предупреждало рождение тяжело больных детей, дети рождались либо здоровыми, либо с легкими проявлениями заболевания [13]. Таким образом, сочетание заменного переливания и введения высоких доз иммуноглобулинов внутривенно повышает выживаемость больных неонатальным гемохроматозом без трансплантации печени до 75% по сравнению с 10–17%, леченных другими методами.

Другие методы лечения, основанные на версии повреждения гепатоцитов оксидантами (введение «коктейля», состоящего из антиоксидантов: дефероксамина, витамина Е, N-ацетилцистеина, селена и простогландина E1) были неэффективны, и авторы определили пересадку печени как метод выбора [14].

Клинический пример. Выписка предоставлена отделением гастроэнтерологии Клиники СПбГПМУ, научный руководитель профессор Корниенко Е. А., зав. отделением Волкова Н. Л., лечащий врач Габруская Т. В.

Пациент М. Василиса 1 г (21.03.2016) Дата поступления: 05.04.2017 Дата выписки: 11.05.2017

после экстракции зуба по поводу кисты, выявлено носительство IgG ЦМВ, ВПГ. Пациент родился 3 преждевременных родов, оценка по шкале Апгар составила 7/7 баллов. После рождения у ребенка отмечались выраженная петехиальная сыпь на коже, множественные кровоизлияния на спине, руках. Раннее начало желтухи. По УЗИ множественные очаговые изменения в печени. В дальнейшем отмечалось нарастание ДН, переведена на ИВЛ. Нарастали симптомы печеночной недостаточности, развитие асцита. Перенесла пневмонию. В динамике сохранялась печеночная недостаточность, геморрагический синдром, УЗИ признаки цирроза, портальной недостаточности. Состояние трактовалось как цирроз печени, класс С по Чайлд-Пью. Печеночно-клеточная недостаточность. Портальная гипертензия, асцит. Гепато-рентальный синдром. Энцефалопатия. Анемия тяжелой сте-

пени. ЦМВ-инфекция. Недоношенность 32 недели. Проведена операция заменного переливания крови 25.03.16. В июне 2016 года ребенок в возрасте 2,5 месяцев переведен в СПбГПМУ. В ходе обследования по совокупности данных (в том числе положительной реакцией на железо биопсии слюнной железы) выставлен диагноз гестационного аллоиммунного поражения печени (неонатальный гемохроматоз). После введения внутривенных иммуноглобулинов, проведения заменного переливания крови постепенная стабилизация состояния, нормализация показателей свертываемости. Признаки портальной гипертензии, фиброза печени (биопсия не выполнялась по тяжести состояния). В течение года отмечались нормальные массо-ростовые прибавки, ПМР по возрасту, частые обострения бронхообструктивного синдрома. Аллергоанамнез спокойный. Наследственность не отягощена. Тубминимум: БЦЖ не привита.

В отделении проведено обследование:

Кровь на скрытые инфекции от 24.04.17: герпес 1 и 2 типа IgM и IgG, микоплазма пневмонии IgM и IgG, цитомегалия IgM и IgG, вирус Эпштейна-Барр IgM и IgG, хламидия пневмонии IgM и IgG – отрицательные.

Общий анализ мочи без патологии. Анализ кала на панкреатическую эластазу от 12.04.17 Результат: >500 мкг/г кала Норма: >200 ЭКГ 06.04.17 – Синусовая тахикардия ЧСС 170. УЗИ органов брюшной полости 07.04.17 УЗИ признаки реканализированной пупочной вены. Неоднородная печеночная паренхима (как один из благоприятных по течению вариантов портальной гипертензии) Фиброз. **Эластометрия печени** 07.04.17: Максимальное значение 2 см в сек. (12 кПа), среднее значение 1.6 см в сек. (7,6 кПа) F2 по Metavir. **Rg органов грудной клетки** 10.04.17 Заключение: На рентгенограмме органов грудной полости в прямой проекции в легких легочный рисунок усилен диффузно с обеих сторон за счет интерстициальных изменений, несколько сгущен справа

в среднем отделе. Очагово-инфильтративные изменения отчетливо не определяются. Синусы свободны. Контуры диафрагмы четкие, ровные. Средостение расширено в верхних отделах вероятнее всего за счет тени тимуса. Размеры сердца не изменены. **Нейросонография** 18.04.17: Заключение-Асимметрия боковых желудочков. ЭГДС 26.04.17 Заключение: Норма. Вены пищевода не расширены. **Консультация пульмонолога** 06.04.17- У ребенка с БЛД в анамнезе со стороны бронхо-легочной системы патологии не выявлено. **Консультация офтальмолога** 19.04.17: Глазное дно ОУ ДЗН с четкими контурами, питание удовлетворительное. Макулярный рефлекс четкий. Ход и калибр сосудов не изменены. Периферия без патологии. **Консультация невролога** 19.04.17: Заключение – психомоторное развитие соответствует возрасту. Рекомендовано наблюдение невролога по месту жительства. **Консультация сосудистого хирурга** 02.05.17 Заключение: Фиброз печени. Синдром портальной гипертензии, внутривеночная форма. Рекомендовано: контрольное обследование ЭГДС, УЗИ через 1 год. **Биопсия печени лапароскопическая** 03.05.17 При осмотре – печень увеличена в размерах, поверхность неровная, ткань дряблая. Выполнена биопсия правой доли печени. Гистологическое заключение: признаки фиброза.

Лечение: Режим палатный. Стол № 16, смесь Альфаре 200 мл x 3р/д 05.04.17–07.04.17. Смесь Семпер 200мл x 2р/д 7.04.17–18.04.17. Нутрилон пепти гастро 600 мл в сутки 21.04.17–24.04.17

Ингаляции Амброгексал 1 мл (7.5мг) x 3р/д 6.04.17–12.04.17; 19.04.17–24.04.17, амброгексал внутрь 0,5 мл 2 р/д, нурофен 2,5 мл x 1 р/д, виферон-1 1 св x 2 р/д, хемомицин 100 мг 1 раз 12.04.17, 50 мг 1 р/д 13.04.17 (отменен в связи с аллергической реакцией), супрастин 1/3 таб 3 р/д, ингаляции с физ р-ром 1 мл x 3р/д, беродуал 9 кап x 3р/д на 2 мл физ р-ра, пульмикорт 250 мкг*2р/сут 19.04.17–24.04.17, 28.04–10.05.17, аквадетрим 2 кап x 1 р/д, зодак 5 кап 1р/сут.

Эритропоэтическая протопорфирия

Эритропоэтическая протопорфирия – заболевание, при котором происходит накопление протопорфиринов в печени, крови, коже, других органах и тканях.

Этиология и патогенез. Болезнь развивается вследствие дефицита феррохелатазы – фермента, который является последним в цепочке биосинтеза гема. Заболевание гетерогенное и только у 10% носителей аллели имеется клиническая симптоматика, а у 2% – прогрессирующее поражение печени [15]. Молекулы протопорфирина, находящиеся в коже, активируются на свету и выделяют свободные радикалы, что вызывает фоточувствительность всех тканей к фиолетовой и зеленой части спектра. Поражение печени связано с накоплением протопорфиринов в гепатоцитах и желчных канальцах, что приводит к холестазу. Нарастающий холестаз вызывает ещё большее накопление протопорфирина и соответственно, усиление деструктивных процессов в печени. На мышинной модели заболевание было показано образование токсической фракции желчи, повреждающей желчные протоки и предрасполагающей к развитию фиброза [16].

Клиника. Наиболее часто заболевание проявляется кожной фоточувствительностью с первых месяцев жизни в виде различного вида сыпей. При поздней форме образуются волдыри и язвы, которые инфицируются. Заболевание протекает доброкачественно, и лишь у некоторых больных требует трансплантации печени.

Лабораторные и инструментальные показатели. Один из признаков протопорфирии – увеличение концентрации свободного протопорфирина в эритроцитах до 300–4500 мкг/дл (в норме менее 50 мкг/дл). В кале повышено содержание протопорфирина больше 1400 мкг/г сухой массы (в норме до 100 мкг/г). Уровень порфирина в моче в норме. Функциональные пробы печени не изменены. В крови определяются умеренное повышение маркеров холестаза, может быть незначительное повышение трансаминаз. При гистологическом исследовании печени выявляются пигментные отложения в гепатоцитах, купферовских клетках и макрофагах.

Лечение. В терапии используются гидрофильные желчные кислоты с целью уменьшения холестаза

и снижения уровня протопорфирина [17]. Однако это лечение эффективно только при поражении печени на начальных этапах заболевания. При развитии холестаза методом выбора является трансплантация печени, но она не снижает продукцию

протопорфирина в костном мозге и возможны рецидивы заболевания. Во время операции по пересадке печени описаны осложнения в виде ожога хирургическими лампами, на которые необходимо надевать специальные фильтры [18].

Муковисцидоз: гастроэнтерологические аспекты. Поражение печени

Самое распространенное наследственное заболевание у представителей белой расы, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся повышением вязкости секретов всех экзокринных желез.

В большинстве стран Европы и в США колеблется от 1:2000 до 1:2500 живорождённых. Ген муковисцидоза картирован на длинном плече 7 хромосомы 7q22,3-q23,1. Мутации в гене трансмембранного регулирования хлоридных каналов (CFTR) приводят к заболеванию, и основная мутация – ΔF508 встречается у 70% больных, хотя идентифицированы более 1000 мутаций [19].

Этиология и патогенез. Муковисцидоз, заболевание в основе которого лежит универсальное поражение экзокринных желез, протекает с тяжелым нарушением функции органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Возникновение большинства клинических проявлений заболевания связано с секрецией слизи повышенной вязкости и измененными физико-химическими свойствами: отмечается увеличение концентрации электролитов, белков при уменьшении водной фазы в различных секретах. Этот механизм лежит в основе двух секреторных аномалий, характерных для муковисцидоза – высокой концентрации электролитов Na и Cl в потовой жидкости и выделение очень вязкого муцина всеми железами организма. Несомненно, значение нарушений обмена мукополисахаридов в возникновении данного страдания. Из содержимого 12-перстной кишки и из кала выделен аномальный мукопротеин в полисахаридных цепях которого мало гидрофильной сиаловой кислоты и много фукозы, содержащей гидрофобную метиловую группу, чем объясняются особые свойства слизи. Кроме того, высокий уровень кальция в секрете сопровождается полимеризацией гликопротеинов и еще большим увеличением вязкости секрета. Сгущению панкреатического сока способствуют увеличение количества хлоридов и недостаточная секреция бикарбонатов и воды. Затруднение оттока вязкого секрета ведет к его застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофии железистой ткани, прогрессирующим фиброзом. Последнему способствует нарушение функции фибробластов, приводящее к накоплению в клетках кислых мукополисахаридов, связыванию метакроматического вещества с мембранами клеток. Поражение экзокринных желез пищеварительной системы при муковисцидозе вызывает значительные нарушения переваривания и всасывания, приводящее к развитию синдрома мальабсорбции [19]. Патоморфологические изменения при муковисцидозе выражены в поджелудочной железе, кишке, печени, бронхолегочной системе. При мекониевой непроходимости выраженная атрофия слизистого слоя, просвет слизистых желез кишки расширен,

заполнен эозинофильными массами вязкого секрета, местами отёк подслизистого слоя, расширение лимфатических щелей. Возможно сочетание муковисцидоза с различными пороками развития ЖКТ. В печени очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия гепатоцитов, характерны скопление вязкой, густой желчи в желчных ходах, явление холестаза, фиброзная трансформация и развитие билиарного цирроза.

Клиника. В неонатальном периоде отмечаются увеличение размеров живота, рвота с примесью желчи, отсутствие мекония как признак интестинальной обструкции (мекониевый илеус), случаи длительной неонатальной желтухи, которая обычно проходит. Самые ранние проявления муковисцидоза локализуются в кишечном тракте. Первым симптомом болезни часто является обструкция кишки из-за мекониевой непроходимости. При рождении 80% пациентов имеют недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы. Мекониевая непроходимость – обусловлена скоплением в петлях тонкой и подвздошной кишки густой, липкой замазкообразной массы мекония, закрывающей просвет кишки. На 2 сутки жизни ребенка появляются беспокойство, вздутие живота, рвота с примесью желчи, дегидратация. Состояние детей с мекониевым илеусом тяжелое: бледность и сухость кожных покровов, экзикоз, снижен тургор тканей, выраженный сосудистый рисунок на коже живота, беспокойство сменяется вялостью, адинамией, появляется тахикардия, одышка, нарастает токсикоз, уже на 2–3 день жизни возможно присоединение пневмонии, развитие осложнений в виде перфорации кишечника и мекониевого перитонита, что при несвоевременной диагностике часто приводит к летальному исходу. Характерна рентгенологическая картина при обзорной рентгенограмме брюшной полости – видны вздутые петли тонкой кишки, спавшийся кишечник в нижней части живота, а в середине (в проекции места «закупорки») феномен так называемого «матового стекла». При успешном хирургическом лечении мекониевой непроходимости у этих больных в дальнейшем возникают другие проявления муковисцидоза. Отечно-гипопротеинемический вариант муковисцидоза встречается редко. Клинически он проявляется плохой прибавкой массы тела, несмотря на естественное вскармливание и хороший аппетит. Стул, как правило, нормальный по консистенции, иногда объёмный и всегда зловонный. К концу 1-го месяца жизни появляются отеки на нижних конечностях, затем в поясничной области и на верхних конечностях, и за несколько дней распространяются по всему телу. Печень обычно увеличена. Выявляют гипопротеинемия (общий белок 50–30 г/л), часто анемию. У большинства детей быстро развиваются воспалительные изменения в лёгких, и они внезапно умирают в возрасте 2–4

месяцев. Всякое заболевание в грудном возрасте, протекающее с устойчивыми к проводимому лечению отёками и гипопропротеинемией, подозрительно на муковисцидоз. При наличии отёков потовый тест обычно бывает ложноотрицательным и требует повторения при разрешении отеочного синдрома. Изменения в печени при муковисцидозе характеризуются холестазами и механической желтухой, проявляющейся в период новорожденности (в 1%-2% случаев). В дальнейшем в большинстве случаев патология клинически не проявляется, цирроз печени своевременно не диагностируется. Через месяцы или годы развивается портальная гипертензия со спленомегалией, иногда с гиперспленизмом, асцитом. При изолированных стеатозных формах у некоторых детей наблюдается быстрая эволюция в фиброз и цирроз, в то время как у других больных отмечается длительное латентное течение заболевания. У детей с муковисцидозом повышается риск развития желчекаменной болезни с возникновением механической желтухи [20]. Отмечено, что более тяжелое течение муковисцидоза и менее благоприятный его прогноз связаны с ранней манифестацией заболевания. Приблизительно у 30% детей раннего возраста муковисцидоз сопровождается септическими проявлениями, что создает наибольшие трудности при диагностике. У половины умерших диагноз устанавливают только по данным аутопсии.

Лабораторные и инструментальные исследования. В периоде новорожденности на 4-й день жизни у доношенного новорожденного ребенка проводится скрининг – анализ крови с определением иммунореактивного трипсина. В дальнейшем для установления диагноза муковисцидоз

проводится трёхкратно потовая проба (определение натрия и хлора в поте), генетическое исследование. Гистологические изменения в печени встречаются менее, чем у 10% детей до 3-месячного возраста, к ним относятся пролиферация желчных протоков, формирование фиброза по ходу портальных трактов, признаки хронического воспаления гепатоцитов.

Лечение. Лечение муковисцидоза дифференцировано и зависит от формы болезни, времени манифестации, тяжести заболевания, общего состояния больного, лабораторно-инструментальных данных и других составляющих патологического процесса. Важное значение имеет питание. Суточный калораж должен на 20–40% превышать возрастную норму главным образом за счет белков. Квота последних устанавливается индивидуально в зависимости как от функционального состояния поджелудочной железы, так и от фазы воспалительного процесса. Поступление жиров с пищей должно быть ограничено, предпочтение отдается среднепечечным триглицеридам. При сопутствующей дисахаридазной недостаточности проводят соответствующую диетическую коррекцию. Дополнительно вводят поваренную соль. Панкреатические ферменты с заместительной целью назначают рано. Современные ферментные препараты обладают необходимыми качествами, позволяющие успешно проводить заместительную терапию при тяжелых нарушениях пищеварения, которые наблюдаются при муковисцидозе. Лечение урсодезоксихолевой кислотой эффективно в плане желчегонного воздействия и нормализации aminотрансфераз, но не останавливает прогрессирование фиброза [20].

Выводы

Своевременная диагностика выше перечисленных заболеваний ЖКТ позволяет выбрать правильную лечебную тактику и улучшить прогноз. Лечение должно быть комплексным и осуществляться на

принципах междисциплинарного подхода и проводится на базе многопрофильных высокоспециализированных учреждений.

Список русских сокращений:

ГТП – гамма глутамилтранспептидаза
ЩФ – щелочная фосфатаза
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
УЗИ – ультразвуковое исследование

ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрпечёночный холестаз
ВПС – врождённый порок сердца
НК – недостаточность кровообращения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Список английских сокращений:

DGUOK – deoxyguanosine kinase
GALD – gestational alloimmune liver disease
HAMP – hepcidin

HJV – hemojuvelin
PALF – pediatric acute liver failure

Литература | References

1. Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200000 infants. *N Engl J Med* 1976; 294:1316–1321.
2. Sveger T. Alpha-1-antitrypsin deficiency in early childhood. *Pediatrics* 1978; 62:22–25.
3. Prachallas A. A., Kalife M., Francavilla R. et al. Liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency in children. *Transpl Int* 2000;13:207–210
4. Qu D, Teckman JH, Perimutter DH, Review: Alpha-1-antitrypsin deficiency associated liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:404–416.

5. *Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trappel BC.* Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: a meeting review. *Hepatology* 2007; 45:1313–1323.
6. *Kayler L.K, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee Js.* Liver transplantation in children with metabolic disorders in the US. *Am J Transplant* 2003; 3:334–339.
7. *Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Hansen TW, Rosh J, Knisely AS.* Neonatal hemochromatosis: outcomes of pharmacologic and surgical therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 85–89.
8. *Bonilla S, Prozialeck JD, Malladi P, Pan X, Yu S, Melin-Aldana H, Whittington PF.* Neonatal iron overload and tissue siderosis due to gestational alloimmune liver disease. *J Hepatol* 2012; 56: 1351–1355.
9. *Taylor SA, Whittington PF.* Neonatal Acute Liver Failure. *Liver Transplantation* 2016; 22: 677–685.
10. *Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, Ganschou R.* Neonatal haemochromatosis: long term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 2006; 118: 2060–2065.
11. *Heissat S, Collardeau-Frachon S, Baruteau J, Dubruc E, Bouvier R, Fabre M.* Neonatal hemochromatosis diagnostic work-up based on a series of 56 cases of fetal death and neonatal liver failure. *J Pediatr* 2015;166:66–73.
12. *Whittington PF.* Neonatal haemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2007; 27:243–250.
13. *Whittington PF, Hibbard JU.* High dose immunoglobulin during pregnancy for reccurent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004; 364:1690–1698.
14. *Murray KF, Kowdlay KV.* Neonatal hemochromatosis. *Pediatrics* 2001; 108:960–964.
15. *Bloomer JL, Bonkowsky HL, Ebert PS, Mahoney MJ.* Inheritance in protoporphyria. Comparison of haem synthetase activity in skin fibroblasts with clinical features. *Lancet* 1976; 2:226–228.
16. *Meerman L, Koopen NR, Bloks V, Van Goor H, Havinga R, Wolthers BG.* Biliary fibrosis associated with altered bile composition in a mouse model of erythropoietic protoporphyria. *Gastroenterology* 1999; 117:696–705.
17. *Pirlich M, Lochs H, Schmidt HH.* Liver cirrhosis in erythropoietic protoporphyria: improvement of liver function with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3468–3469.
18. *McGuireBM, Bonkovsky HL, Carthers RLJr, Chung RT, Goldstain LI, Lake JR.* Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11:1590–1596.
19. *Rowe SM, Miller S, Sorschr EJ.* Cystic fibrosis. *N Eng J Med* 2005; 352:1992–2001.
20. *Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G.* Liver disease in cystic fibrosis. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(suppl1):49–55.