

Н.В. ЗУБОВА, Е.А. СЛАВКО, Н.Б. ТУХАНОВА, И.М. СУЛЕЙМЕНОВА  
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУКОВИСЦИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

УДК 616.36.37:577.112-071

Муковисцидоз (МВ) относится к редким (орфанным) заболеваниям. Это – наследственная болезнь, при которой поражаются все жизненно важные органы и системы и прежде всего – слизеобразующие: бронхолегочная, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, поджелудочная железа, урогенитальный тракт, где повышение вязкости секретов затрудняет их эвакуацию, а также потовые железы.

На сегодняшний день, по данным Министерства здравоохранения, в Казахстане официально зарегистрировано 86 больных с муковисцидозом, но точного количества детей, живущих с подобным диагнозом в РК нет, т. к. нет единого регистра данной категории детей [1]. Своевременная диагностика муковисцидоза – это еще одна неразрешенная проблема здравоохранения. В большинстве случаев, при развитии у пациентов в раннем детском возрасте кишечного, респираторного синдромов, диагноз устанавливается поздно. Часто нераспознанный своевременно муковисцидоз идет под «маской» других заболеваний, что демонстрирует представленный клинический случай муковисцидоза с поражением печени, который был установлен ребенку в возрасте 8 лет, в то время как характерные клинические симптомы наблюдались уже в первые месяцы жизни.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, Cystic Fibrosis, дети, поражения печени.

**Актуальность проблемы:** Муковисцидоз (Cystic Fibrosis) — одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганным поражением. В развитых странах в последние годы отмечается рост числа взрослых больных муковисцидозом. В большинстве стран Европы и Северной Америки распространенность муковисцидоза составляет от 1:2000 до 1:4000 новорожденных, в России – 1:8000 – 1:10 000 новорожденных [2,3]. В Казахстане частота муковисцидоза не известна, но по официальным данным МЗ РК зарегистрировано 86 случаев. По ретроспективным данным 2006 года, минимальная частота заболеваемости для Алматинской популяции составила в среднем 1:6102 новорожденных [1].

Основной причиной муковисцидоза является мутация одного гена 7й хромосомы, который обозначается как трансмембранный регулятор проводимости (CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). «Здоровый» ген CFTR контролирует секреторные процессы в системах организма. Функционируя как ц-АМФ зависимый хлорный канал, белок CFTR регулирует работу других хлорных и натриевых каналов, участвует в проведении воды, аденозитрифосфата и выполняет ряд других важных функций. При дефекте данного гена, секрет большинства желез внешней секреции сгущается, эвакуация его затрудняется и в органах возникают вторичные патологические изменения [2].

В настоящее время описано около 2000 мутаций и более 200 полиморфизмов в гене CFTR, частота которых широко варьируют в разных этнических группах. Диагностически значимыми мутациями для пациентов с муковисцидозом в РК являются delF508, del121kb, 1\_138t8,3944c1e1TC, dell507, 1677delTA, 2143delT, 2184tэА, 394delTT[1]. В других странах, например, России наиболее часто встречаются такие мутации как: 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%) [2].

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 муковисцидоза: высокой концентрации электролитов (натрия, хлора) 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 [3,4].

Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения органов дыхания (бронхов, легких), а также системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы, печени, желчных путей и пищеварительного тракта. В патологический процесс вовлекаются также потовые железы и урогенитальный тракт [5].

Бронхолегочные изменения могут наблюдаться уже с первой недели жизни и проявляться кашлем с усилением в ночное время, приступами удушья, одышкой. Эти симптомы связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. В дальнейшем, часто развиваются вирусные поражения носоглотки, гортани, трахеи которые приводят к гибели клеток мерцательного эпителия и открывают путь бактериальной микрофлоре. Развиваются бронхолегочные инфекции с воспалительным процессом, которые неоднократно повторяются, переходят в хроническое течение и вызывают повреждение легочных структур. Установлено, что в структуре выделенной микрофлоры превалирует Грам+флора. Часто *S. aureus* выступает как первый микроорганизм, выделяемый из мокроты и фаринготрахеального аспирата. Вторыми по значимости являются неферментирующие Грам- микроорганизмы, в частности, *Ps.aeruginosae* и *Acinetobacter* spp. [6].

У 95,3% детей, страдающих муковисцидозом развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы, проявляющаяся нарушением всасывания жира, стеатореей, дефицитом массы тела, отставанием в физическом развитии. Дефицит жирорастворимых витаминов, ПНЖК,  $\beta$  – каротинов приводит к накоплению свободных радикалов, усугублению системного оксидативного процесса, развитию воспалительного процесса в органах и тканях. Пациенты, не получающие соответствующее лечение страдают дефицитом витаминов А, Е, Д, К, а в результате вовлечения в патологический процесс  $\beta$ -клеток островков Лангерганса у 1/5 больных муковисцидозом развивается сахарный диабет [7].

Поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием основного дефекта при муковисцидозе и характеризуется хронической воспалительной клеточной инфильтрацией, желчно-протоковой пролиферацией, неоднородной аккумуляцией эозинофильного PAS-позитивного резистентного осадка во внутри печеночных протоках. Эти изменения сначала носят ограниченный (фокальный) характер, но затем прогрессируют и приводят к мультилобулярному билиарному циррозу и портальной гипертензии. Процесс может занимать годы и даже десятилетия без выраженных клинических или биохимических проявлений [7]. На ранних стадиях поражение печени 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. У 5% пациентов развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии, часто с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. В 2% случаев печеночная недостаточность приводит к смерти больного [8]. Диагностика муковисцидоза основывается на наличии 3 и более показателей, в частности, хронического бронхолегочного процесса, кишечного синдрома, положительного потового теста.

#### **Цель работы:**

Демонстрация развития муковисцидоза с быстро прогрессирующим развитием цирроза печени у ребенка 8 лет, на примере собственного наблюдения клинического случая.

Мальчик Д., 2007 года рождения, родился весом 2779 гр. в сроке 36 недель от 4 беременности. Со слов мамы, с рождения страдал кишечными нарушениями в виде учащенного кашицеобразного стула. С 4-х месячного возраста получал прикорм. С семи месяцев у ребенка наблюдалось отставание в наборе массы тела и в возрасте 1 года вес его составлял 8500 гр. Мама стала замечать, что после употребления жирных продуктов у ребенка был кашицеобразный жирный стул до 5 раз, в сутки, причем одна из первых порций была обильнее, чем последующие.

Согласно амбулаторным картам и выпискам из стационара, у ребенка с раннего возраста часто наблюдались заболевания дыхательных путей: ОРВИ, острый фарингит, бронхит, 2-х сторонняя пневмония, заболевания желудочно-кишечного тракта: острый энтероколит, дисбактериоз кишечника, лактозная недостаточность, ферментопатия, а также перенес генерализованную форму листериоза. Состоял на диспансерном учете у детского невропатолога с диагнозом: Перинатальная постгеморрагическая дисметаболическая энцефалопатия. Синдром двигательных расстройств. Синдром вегето-висцеральных нарушений, грубая ЗПМР. Гидроцефальный синдром. По поводу вышеперечисленных заболеваний, получал соответствующее лечение, но улучшения состояния не наблюдалось.

В 2014 году, в возрасте 7 лет, ребенок был направлен в НЦПиДХ г. Алматы, где ему был проведен биокард тест (результаты отрицательные), определены хлориды пота-108мэкв/л и впервые заподозрен муковисцидоз, кишечная форма. Ребенок был госпитализирован в стационар. При обследовании, в биохимических анализах крови выявлено повышение уровня трансаминаз - ALT в 1,4 N, AST в 1,2 N, нормальные показатели билирубина, общего белка, амилазы, электролитов.

При копрологическом исследовании выявлены стеаторея, йодофильная микрофлора, слизь в большом количестве и дрожжевые грибки.

При трехкратном исследовании пота на хлориды получены следующие результаты: 120 мэкв/л, 155 мэкв/л, 116 мэкв/л.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлена рентгенкартина обструкции, бронхоэктазы справа.

При ультравуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения в паренхиме печени, признаки застоя желчи. Реактивные изменения в поджелудочной железе. Уплотнение ЧЛС с обеих сторон. Заключение ФГДС: поверхностный гастродуоденит, без обострения.

Также была проведена биопсия слизистой тощей кишки, где данных за муковисцидоз в исследуемом материале выявлено не было, однако, для окончательной верификации диагноза, было рекомендовано повторить биопсию.

Молекулярно-генетический анализ на муковисцидоз был отрицательным.

Несмотря на результаты обследования, диагноз муковисцидоза остался под вопросом. Учитывая, что на момент госпитализации не было достаточно убедительных данных за муковисцидоз, через 6 месяцев была рекомендована повторная госпитализация в НЦПиДХ. Выписан с диагнозом: Дисфункция билиарного тракта. Сопутствующий диагноз: Резидуально-органическое поражение ЦНС. Гипертензионный синдром. Синдром гиперактивности. Муковисцидоз?

В октябре 2014г. при повторной госпитализации в НЦПиДХ, на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных, ребенку окончательно был верифицирован клинический диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма.

При обследовании - хлориды в потовой жидкости (нанодакт) 94,0 мэкв/л. биохимическом анализе крови сохранялся умеренный цитоллиз (1,5 N). В копрограмме – стеаторея, йодофильная флора, непереваренная клетчатка, крахмал. При бактериологическом посеве мокроты выделена комбинированная бактериальная флора: *S.aureus* и *Str.pneumonie* в высоких титрах ( $1 \times 10^6$  кл/мл).

Рентгенологически в легких - выраженное сгущение, усиление бронхосудистого рисунка с обеих сторон, тяжистого характера, уплотнение правого корня. Данные спирографии: нарушения вентиляционной способности легких по рестриктивному типу, средней степени тяжести.

При ультравуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки цирроза печени с диффузными изменениями в паренхиме печени, признаки хронического холецистита, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, увеличение размеров селезенки. Результаты КТ брюшной полости: Гепатоспленомегалия. Хронический гепатит. Хронический холецистит.

При повторном молекулярно-генетическом исследовании крови был выявлен ген CFTR del 2,3; 2184 insA, что и явилось окончательным подтверждением муковисцидоза.

С января 2015 года в динамике отмечалось повышение трансаминаз. При ежемесячном обследовании выявлялся цитолитический синдром с повышением уровня АЛТ/АСТ в 3 нормы, что послужило поводом для обследования на маркеры HBV и HCV, маркеры аутоиммунных поражений печени AMA, ANA-screen. Результаты были отрицательные и поражение печени вирусной этиологии и аутоиммунного генеза были исключены.

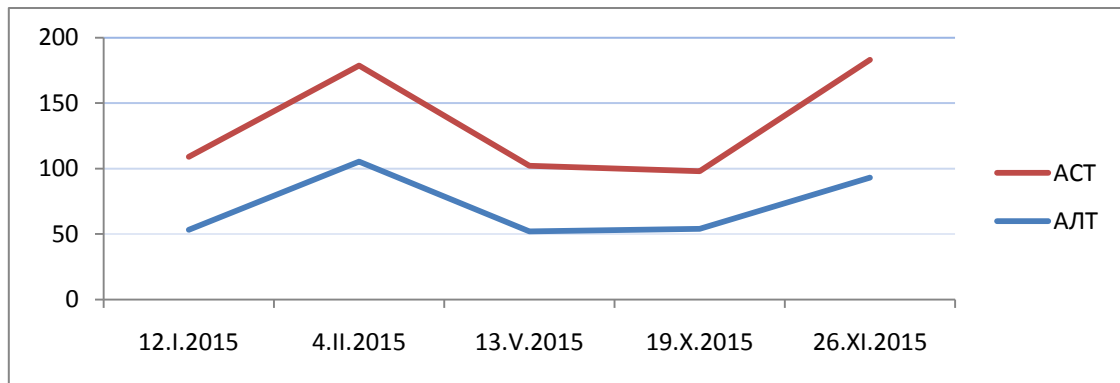


Рисунок 1

Общий билирубин был в пределах нормы.

При проведении непрямой эластометрии печени, выявлена F3 стадия фиброза.

Находясь на стационарном лечении, ребенок получал антибактериальную терапию (цефамед по 1,0 гр в/м), ингаляции с беродуалом и амбробене, креон 30 000Ед/сутки, урсозим 250мг, бифиформ.

При выписке назначен длительный курс урсодезоксихолевой кислоты. Считается, что УДКХ положительно влияет на активность ферментов печени, ее секреторную функцию, билиарный дренаж, уменьшает литогенность желчи, предотвращает бактериальную транслокацию и развитие эндотоксинемии [7]. По данным зарубежных авторов, длительное применение препарата может задержать прогрессирование фиброза/цирроза печени [9,10]. При терминальной стадии развития цирроза, методом выбора является только трансплантация печени [11].

Настоящее наблюдение демонстрирует, что подозрение на муковисцидоз возникло у врачей только на седьмом году жизни ребенка, хотя клиническая картина с развитием кишечного синдрома, дефицита массы тела наблюдалась уже с рождения. С раннего детства к данным синдромам присоединяются поражения дыхательных путей, что также должно было рассматриваться как признак возможного муковисцидоза. Таким образом, можно констатировать позднюю диагностику муковисцидоза на амбулаторном и стационарном уровнях, что привело к полиорганной манифестации МВ с развитием поражения печени, вплоть до цирроза в 8 летнем возрасте.

#### Выводы:

Исходя из вышеизложенного, следует сделать вывод, что необходимо проведение ранней диагностики муковисцидоза детям, что напрямую связано с благоприятным прогнозом заболевания. Раннее комплексное лечение, включающее применение антибактериальных, муколитических и бронхолитических препаратов в сочетании с ферментотерапией, кинезотерапией, лечебной физкультурой приводит к улучшению состояния и замедлению развития необратимых процессов в бронхолегочной, гепатобилиарной системе, а следовательно, определяет и более высокую продолжительность жизни детей [12].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Нукушева С.Г., Святова Г.С., Иманкулова К.Д., Шарипова М.Н. Муковисцидоз в Казахстане // Клиническая медицина. – 2013. - №2(28). - С. 92-98.
- 2 Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе // Медицинская генетика. - 2004. - №9. - С. 398-412.
- 3 Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Тостова В.Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. - М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 104 с.
- 4 Орлов А.В. Муковисцидоз. – СПб.: 2004. – 63 с.
- 5 Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни // Пульмонология. – 2001. - №3. – С. 61-64.
- 6 Хачиян М.М., Брисин В.Ю., Татульян А.А., Кондратьева Е.И. Анализ антибиотикорезистентности у детей на примере регионального центра муковисцидоза // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - №5. - С. 73-76.
- 7 Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Ашерова И.К., Воронкова А.Ю. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе // Педиатрия. - 2012. – Т.9. - №4. - С.106-115.
- 8 Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе: Автореф. дис. ... канд.мед.наук – М., 2002. – 41 с.
- 9 Colombo C., Crosignani A., Assaisso M.L., et al. Ursodeoxycholic acid therapy in Cystic Fibrosis associated liver disease: a dose-response study // Hepatology. – 1992. - №16. – P. 924-930.
- 10 Stack, M. Obesity in childhood cystic fibrosis M. Stack, M. Mahony, C. Boyle // Journal of Cystic Fibrosis. - 2007. - Vol. 6. - Suppl. 1. - P. 54-58.
- 11 E. Kerem Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus // J. Cystic Fibrosis. - 2005. - Vol. 4. - P. 7-26.
- 12 Sinaasappel M., Stem M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // J. Cystic Fibrosis. – 2002. - №1. – P. 51-75.

**Н.В. ЗУБОВА, Е.А. СЛАВКО, Н.Б. ТУХАНОВА, И.М. СУЛЕЙМЕНОВА**

*С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті*

#### **МУКОВИСЦИДОЗ АУРУЫНЫҢ БАУЫРДЫ ЗАҚЫМДАУЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ**

**Түйін:** Муковисцидоз (МВ) сирек кездесетін (орфанды) ауруларға жатады. Бұл – өмірге маңызды мүшелер мен жүйелерді – бронхөкпе, асқазан-ішек жолдары, гепатобилиарлы жүйе, ұйқы безі, урогенетальды жолдарды зақымдап, ондағы сөлдердің тұтқырлығы жоғарылап, олардың эвакуациясы қиындап түседі. Муковисцидозды уақтылы диагностикалау – денсаулық сақтауда шешімін таппаған мәселелердің бірі болып отыр. Көп жағдайда, ішектік, респираторлы синдромдардың ерте балалық шақта дамуына байланысты диагноз кеш қойылады. Көп жағдайда муковисцидоз басқа аурулардың «бетпердесі» түрінде көрініс беріп, ұсынылып отырған клиникалық жағдай муковисцидоз кезінде дамыған бауыр циррозы науқас балаға 8 жасында қойылған, дегенмен балада айқын клиникалық симптомдар өмірінің бірінші айларында көрініс бере бастаған.

**Түйінді сөздер:** муковисцидоз, Cystic Fibrosis, балалар, бауырдың зақымдануы.

**N.V. ZUBOVA, Y.A. SLAVKO, N.B. TUKHANOVA, I.M. SULEIMENOVA**

*Asfendiyarov Kazakh National medical university*

#### **A CLINICAL CASE OF CYSTIC FIBROSIS WITH LIVER DAMAGE**

**Resume:** Cystic fibrosis (CF) is a rare (Orphan) diseases. This is - an inherited disease in which affected all the vital organs and systems, and above all - slime: bronchopulmonary, gastrointestinal, hepatobiliary, pancreas, urogenital tract, which makes it difficult to increase the viscosity of the secrets of their evacuation, and sweat glands. Timely diagnosis of cystic fibrosis is another unresolved health issue. In most cases, the development of patients in early childhood gastrointestinal, respiratory syndromes, diagnosis is late. Often unrecognized timely cystic fibrosis is a "mask" other diseases that demonstrates presented a clinical case of cystic fibrosis with the development of cirrhosis of the liver, which was installed a child under the age of 8 years, while the characteristic clinical symptoms were observed in the first months of life.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, children, liver damage.