

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Минздрава РФ

ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница

им. Г. К. Филиппского» г. Ставрополя

**ПАТОЛОГИЯ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ
СИСТЕМЫ
ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ**

Курьянинова В. А.

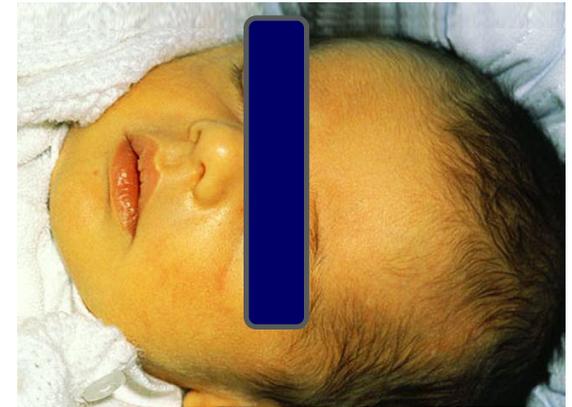
Стоян М. В.

Климов Л. Я.

г. Пятигорск, 11 сентября 2015 года

Заболевания печени, связанные с муковисцидозом (CFLD) – это неспецифический термин, включающий в себя все состояния и заболевания печени, возникающие на фоне муковисцидоза и, имеющие различный исход
(T. Flass, Narkewicz M. R., Journal of Cystic Fibrosis, 2013).

- **Неонатальный холестаз**
- **Повышение аминотрансфераз**
- **Стеатоз печени**
- **Фиброз печени**
- **Лобулярный цирроз печени**
- **Мультилобарный цирроз печени без/с портальной гипертензией**



Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что CFLD

являются третьей по значимости причиной
смертности у пациентов

с муковисцидозом,
составляя 2,5% от общей смертности и, обуславливая
фактически, все внелёгочные причины смертности

30-40% пациентов с муковисцидозом имеют нарушения со
стороны печени

20-30% - развивают лобулярный цирроз

5-10% - мультилобулярный цирроз

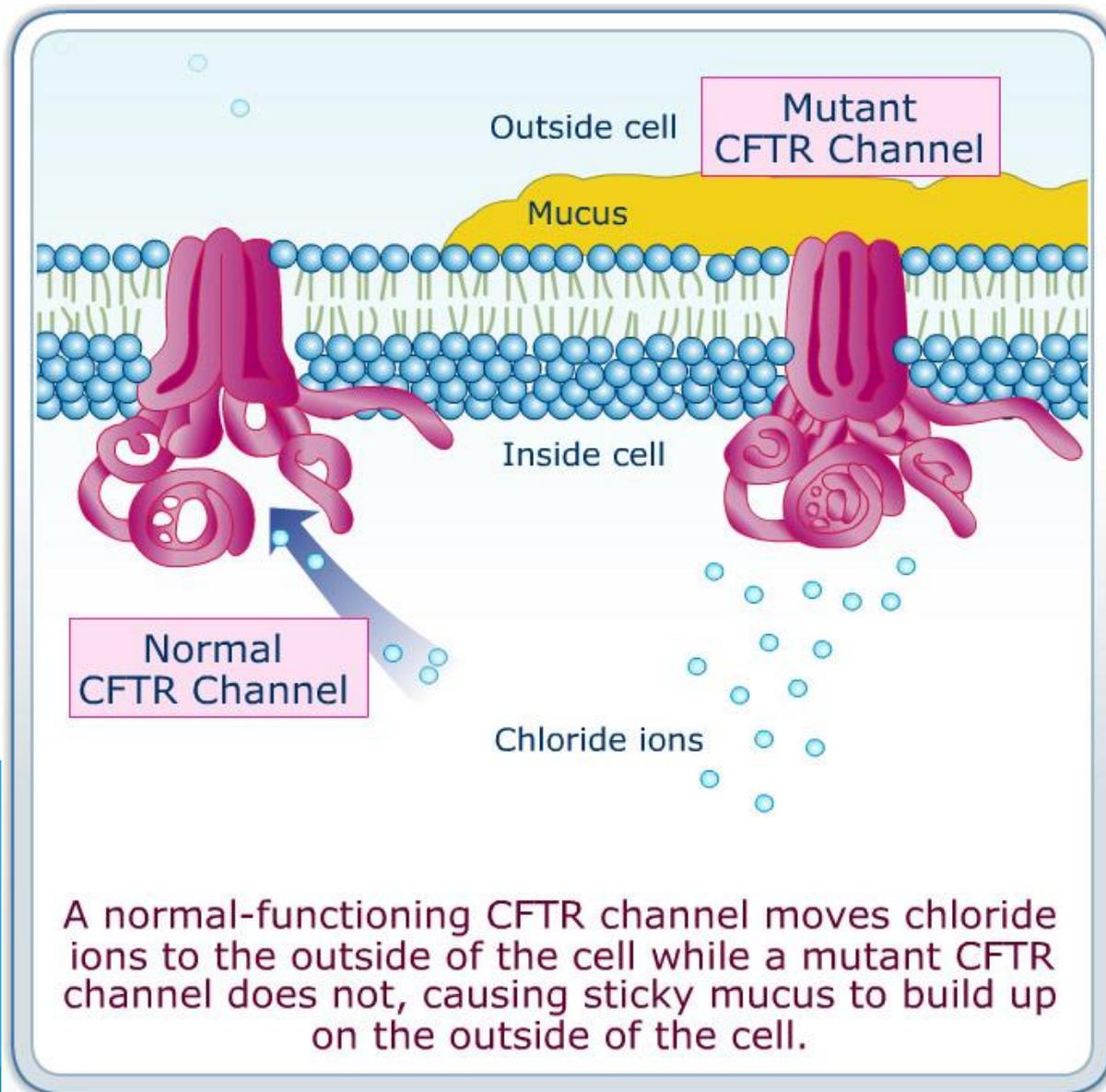
Факторы, инициирующие, усугубляющие и поддерживающие развитие поражения печени у пациентов с муковисцидозом до настоящего времени выявлены не были

При генотипическом анализе не выявлена специфическая мутация гена муковисцидоза, коррелирующая с заболеванием печени

Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374–82.
Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol.* 2004;41:920–925.
Chrysostalis A, Hubert D, Coste J, et al. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: a frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. *J Hepatol* 2011;55:1377–82.
Efrati O, Barak A, Modan-Moses D, et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J GastroenterolHepatol* 2003;15:1073–8.
Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13: 529–36.

Патогенез развития заболеваний печени на фоне муковисцидоза (CFLD)

Нарушение канальцевой
секреции приводит
к образованию
концентрированной
вязкой желчи
с последующей
закупоркой желчных
протоков
и воспалением



Классификация заболеваний печени, возникающих на фоне муковисцидоза

(T. Flass, Narkewicz M. R., Journal of Cystic Fibrosis, 2013)

1. Заболевания печени (CFLD) с циррозом/портальной гипертензией
2. Заболевания печени (CFLD) без цирроза/портальной гипертензии, но при которых ИМЕЕТСЯ хотя бы 1 симптом:
 - Повышение АСТ, АЛТ, ГГТ более 2 норм;
 - Жировой гепатоз (на основании гистологических данных)
 - Фиброз печени (на основании гистологических данных)
 - Холангиопатия (на основании УЗИ, МРТ, КТ, РХПГ)
 - Изменения печени по результатам УЗИ
3. Доклиническая диагностика: никаких признаков изменения печени по результатам биохимического, УЗИ

Заболевания печени, возникающие на фоне муковисцидоза

Болезни печени

- ✓ Узловой цирроз печени
- ✓ Многоузловой цирроз печени
- ✓ Снижение синтетической функции печени
- ✓ Повышение АЛТ, АСТ, ГГТ
- ✓ Стеатоз печени

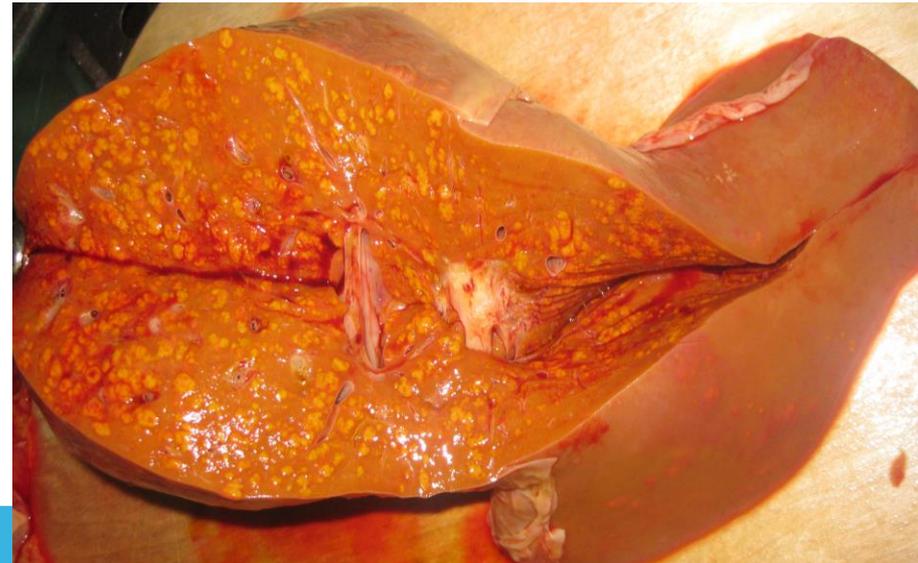
Болезни желчевыводящих путей и желчного пузыря

- ✓ Холангиопатия
- ✓ Холестаз
- ✓ ЖКБ



Цирроз печени на фоне муковисцидоза

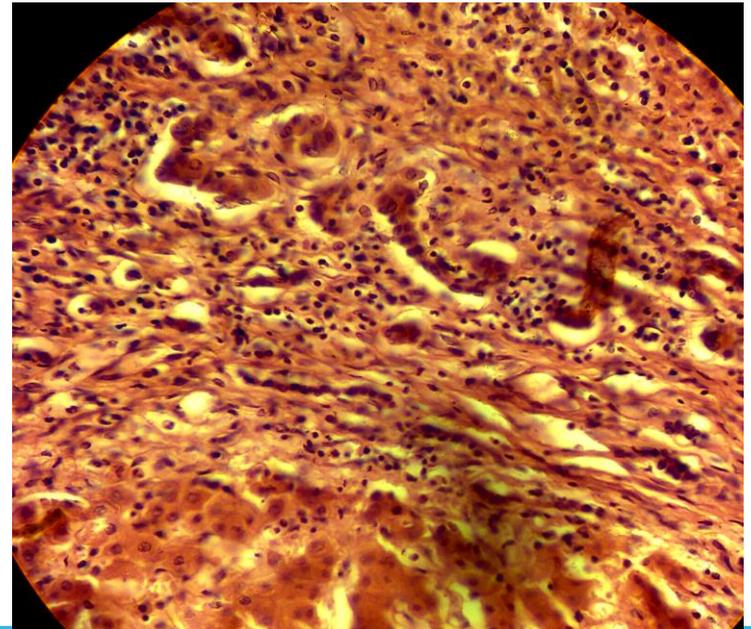
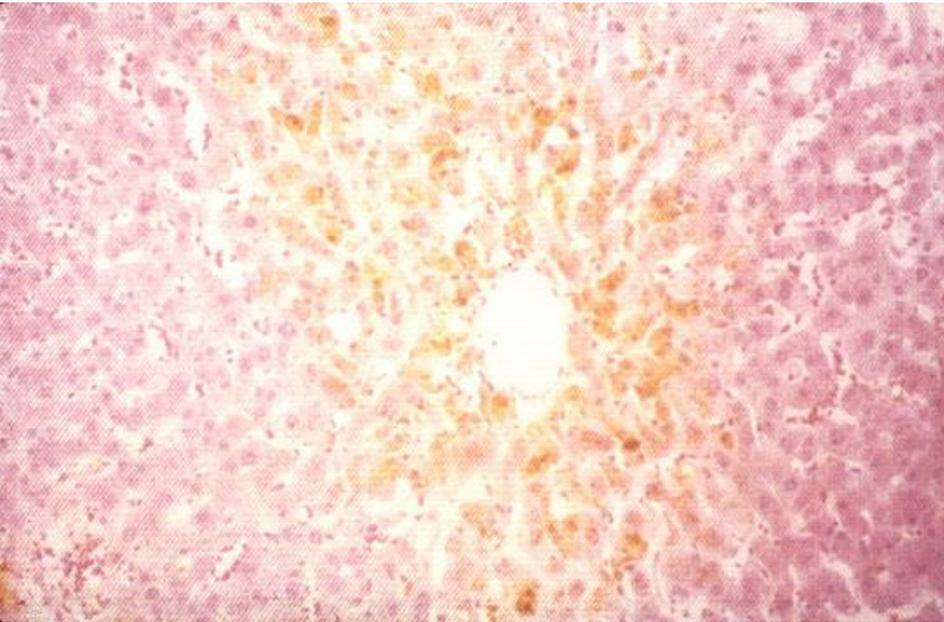
Клинико-морфологический принцип:
билиарный цирроз с обтурацией внутрипечёночных
желчевыводящих путей



Этиологический признак:
цирроз, обусловленный генетическими нарушениями
обмена веществ

Цирроз печени на фоне муковисцидоза

Микроскопическая картина:
мультилобулярный цирроз

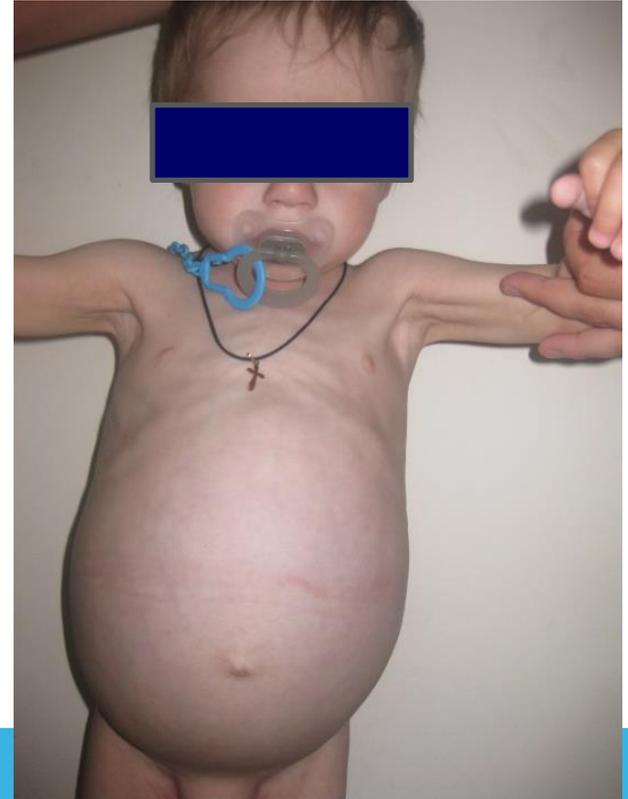


Этиологический признак:

цирроз, обусловленный генетическими нарушениями обмена веществ

Клиническая картина CFLD

- ✓ Сниженный нутритивный статус
- ✓ Повышение трансаминаз
- ✓ Гепатомегалия
- ✓ Спленомегалия
- ✓ Симптом «барабанных палочек»
- ✓ Телеангиэктазии
- ✓ Кровотечение из варикозно-расширенных вен



Скрининг пациентов с муковисцидозом для выявления заболеваний печени

1 группа

Выявление пациентов,
у которых есть изменения,
но нет цирроза,
для предотвращения или
уменьшения
прогрессирования
в цирроз

2 группа

Пациенты
с циррозом,
для наблюдения,
а также снижения
осложнений
и ожидания
трансплантации

**В настоящий момент не выявлены
и не определены группы пациентов
с высоким риском развития
цирроза печени**

**Исследования, применяемые на разных этапах
обследования (биохимическое исследование
крови, УЗИ, КТ, МРТ, РХПГ) не являются
чувствительными для раннего выявления
цирроза печени**

Европейские рекомендации по диагностике и лечению поражения печени при муковисцидозе

наличие хотя бы **ДВУХ** симптомов

1. **Нарушение при проведении общего клинического осмотра:**
 - гепатомегалия
 - и/или спленомегалия, подтверждённая УЗИ.
2. Нарушение печёночной функции: повышение АЛТ, АСТ, ГГТ, выявленное 3 и более раз за последние 12 месяцев.
3. УЗ-признаки поражения печени или портальной гипертензии или билиарные нарушения.

**Эластометрия печени –
доступный,
неинвазивный метод
диагностики фиброза и
цирроза печени**



Лечение



**К сожалению, на сегодняшней
день,
не существует эффективной
терапии
в отношении CFLD.**

**Основные усилия направлены
на поддерживающее лечение
и лечение осложнений**

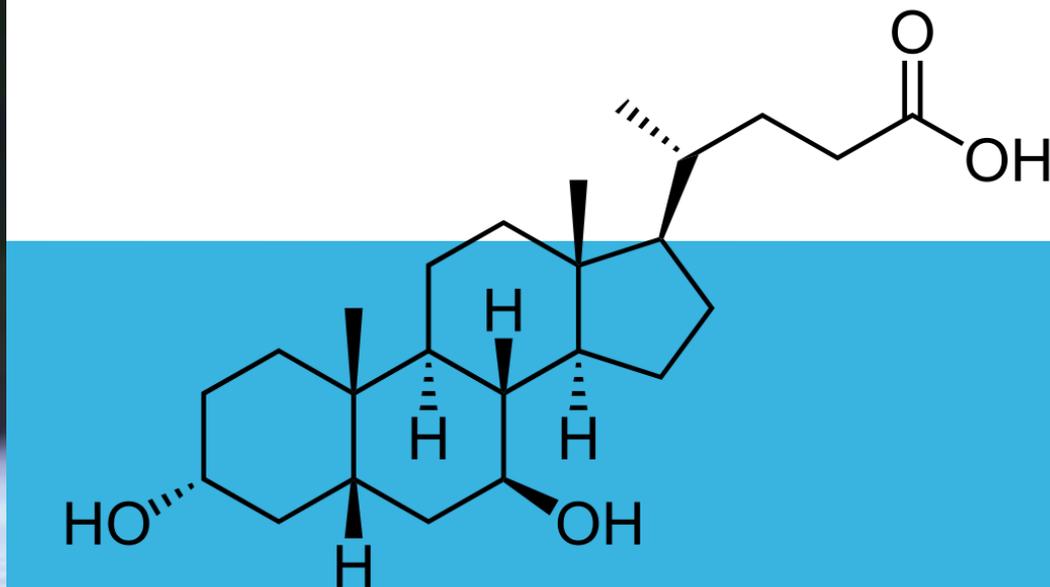


STOP

УДХК (УРСОДЕОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА)

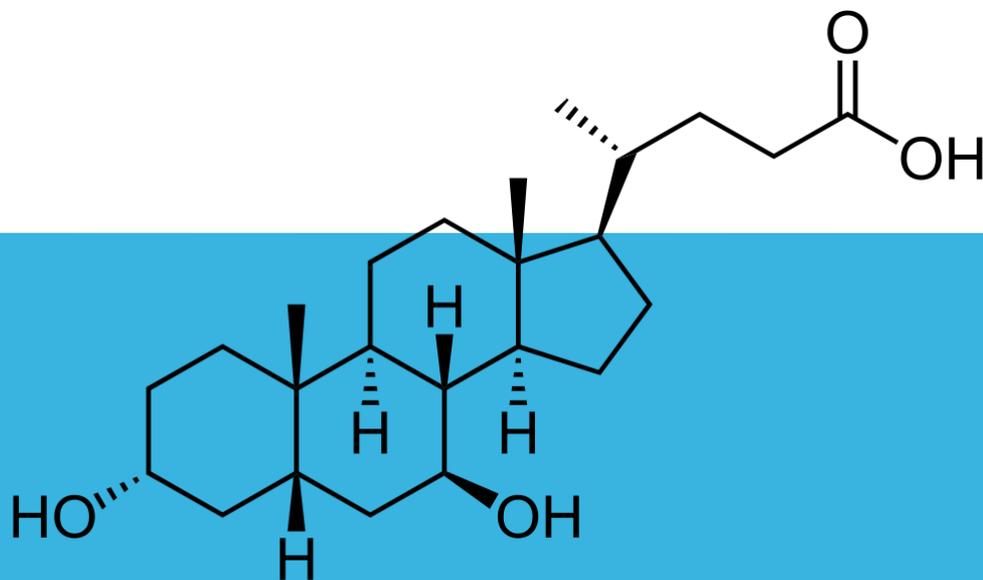
является эпимером хенодеоксихоловой кислоты и представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью желчную кислоту

Наименее агрессивная желчная кислота —
естественный компонент желчи человека,
содержится в количестве 1—5 % от общего количества желчных
кислот в человеческом организме

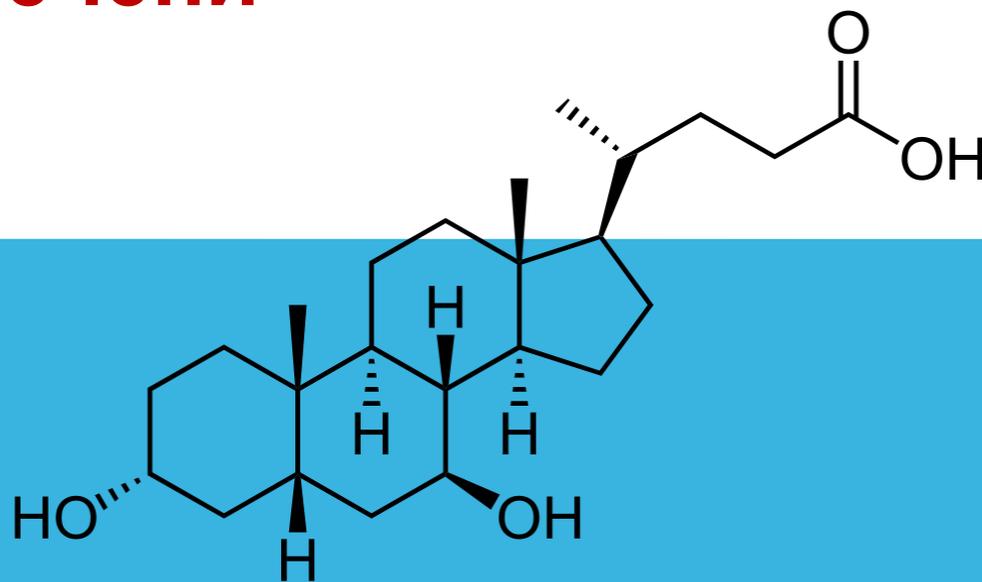


Основные эффекты УДХК:

1. Холеретический эффект:
2. Цитопротективный эффект
3. Антиапоптотический эффект
4. Иммуномодулирующий эффект
5. Гипохолестеринемический эффект
6. Литолитический эффект



УДХК является «ЗОЛОТЫМ»
стандартом
в лечении холестатических
заболеваний печени

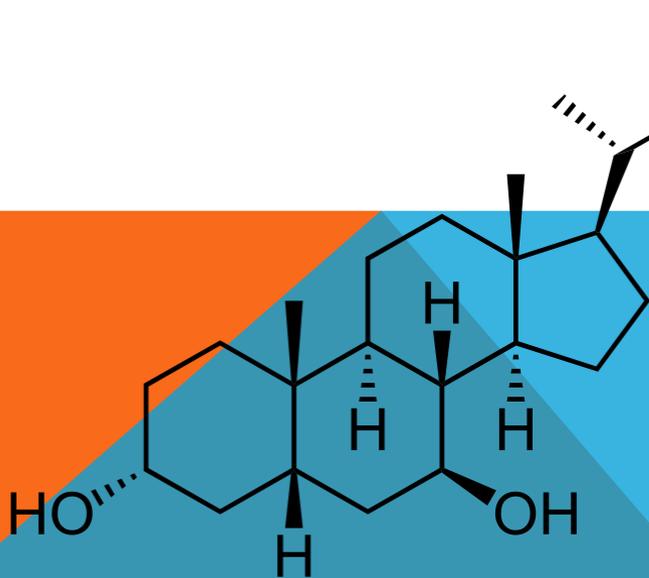


УДХК (УРСОДЕОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА)

УДХК, по данным ряда авторов (Schiff E. R. et. all, 2011) может обладать неким не описанным прямым действием на уровне гепатоцита или клетки желчного эпителия.

Препарат увеличивает внутриклеточные концентрации кальция и стимулирует ток хлоридов посредством открытия хлоридных

каналов в билиарных клетках.



**Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease
(Review)**

Cheng K, Ashby D, Smyth RL

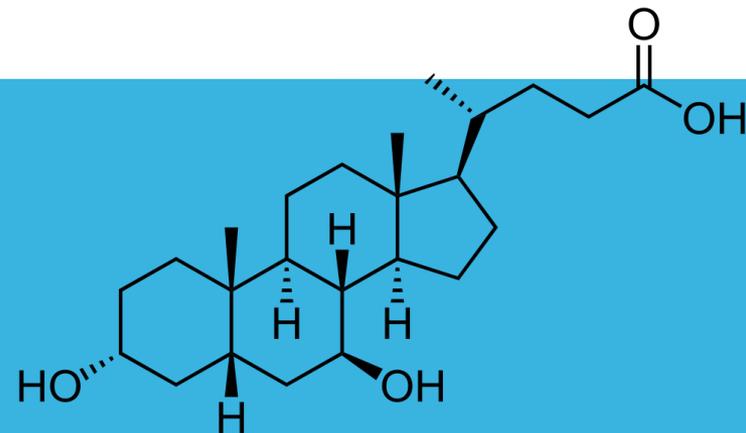


**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 12

<http://www.thecochranelibrary.com>

**Кохрейновский обзор,
посвящённый применению
УДХК при заболеваниях
печени, возникающих на
фоне муковисцидоза (CFLD)
(2014)**



**Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease
(Review)**

Cheng K, Ashby D, Smyth RL



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 12

<http://www.thecochranelibrary.com>

Заключение:

В исследование включено 118 больных, которые получали УДХК

в дозе 10-20 мг/кг

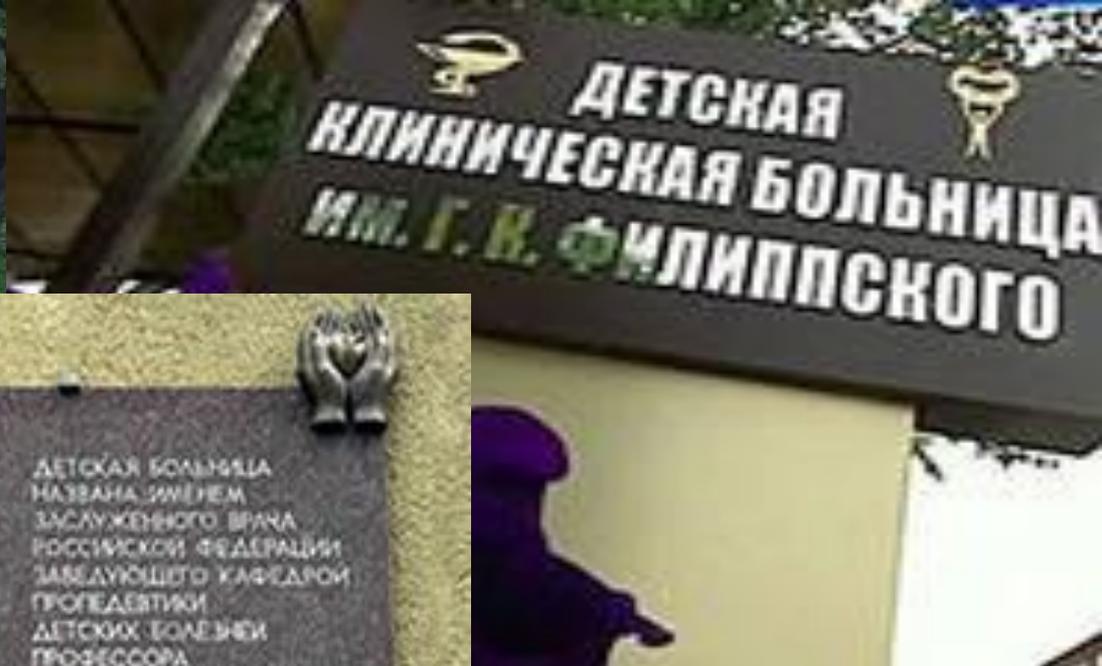
в течение 12 месяцев

Побочные эффекты такого лечения встречаются редко, но недостаточно сведений об использовании УДХК в долгосрочной перспективе. Ввиду

того, что другое лечение отсутствует, необходимо

больше количество исследований по этой проблематике.





Благодарю за внимание!