

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ**В ПЕЧЕНИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ****¹Н. И. Прокопчик, ²Т. А. Кудло, ³В. Н. Кононов, ³Е. И. Лупачик, ³О. В. Андреева**¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь²Гродненская областная детская клиническая больница, Гродно, Беларусь³Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро», Гродно, Беларусь

Введение. Муковисцидоз (МВ) – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), характеризующееся поражением жизненно важных органов, тяжелым течением и неблагоприятным исходом. Цирроз печени – относительно редкое проявление муковисцидоза.

Цель исследования – изучить причины смерти, морфологические изменения в печени при МВ по данным аутопсий и представить описание случая МВ с быстро прогрессирующим циррозом печени у ребенка 6 лет.

Материал и методы. Проведен анализ клинико-лабораторных и инструментальных исследований при МВ и результатов морфологических изменений в печени по данным 10 аутопсий, выполненных в ГУЗ «ГОКПАБ».

Результаты. Среди 10 умерших от смешанной формы МВ 5 пациентов были в возрасте 1-3 месяца, 2 – 1,5 года, 1 – 4,5 лет, 1 – 6 лет и 1 в возрасте 19 лет. У пациентов младенческого возраста отмечалось преимущественное поражение кишечника с развитием кишечной непроходимости и перитонита, в более старших возрастных группах – поражение легких с развитием хронического легочного сердца, хронической легочно-сердечной недостаточности, в меньшей степени – патологии поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. У одного 6-летнего пациента МВ осложнился сахарным диабетом, циррозом печени с портальной гипертензией. У всех пациентов отмечались выраженная белково-энергетическая недостаточность, психосоматические и психопатологические симптомы.

Результаты патогистологического исследования печени пациентов младенческого возраста показали расширение междольковых желчных протоков с холестазом и перидуктальным фиброзом. С увеличением возраста пациентов степень выраженности приведенных изменений печени постепенно увеличивалась, включая прогрессирование жировой дистрофии. В ряде случаев зафиксирован диффузный фиброз с исходом в цирроз печени с портальной гипертензией. Внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь на аутопсии были расширенными и заполнены желчью вязкой консистенции.

Выводы. Характер морфологических изменений печени при МВ зависит от возраста пациентов и от воздействия экзогенных факторов. Только своевременная диагностика и ранняя комплексная терапия МВ позволят снизить прогрессирование необратимых процессов в разных органах и продлить жизнь пациентов.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, печень, морфологические изменения.

MORPHOLOGICAL CHANGES**IN THE LIVER OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS****¹N. I. Prokopchik, ²T. A. Kudlo, ³V. N. Kononov, ³E. I. Lupachik, ³O. V. Andreeva**¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus²Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Grodno, Belarus³Grodno Regional Clinical Pathological Bureau, Grodno, Belarus

Background. Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by a mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, characterized by damage to vital organs, a severe course and an unfavorable outcome. Liver cirrhosis is a relatively rare manifestation of cystic fibrosis.

Objective. To study the causes of death, hepatic morphological changes in CF according to autopsy data and to present a description of a case of CF with rapidly progressing liver cirrhosis in a 6-year-old child.

Material and methods. An analysis of clinical, laboratory and instrumental studies of CF and the results of hepatic morphological changes was carried out according to the data of 10 autopsies performed at the State Healthcare Institution "GRCPB".

Results. Among the 10 patients died from a mixed form of CF, there were 5 patients aged 1-3 months, 2 patients aged 1.5 years, 1 patient aged 4.5 years, 1 patient aged 6 years and 1 patient was 19 years old. Infant patients had predominant intestinal damage with the development of intestinal obstruction and peritonitis, older age groups had lung damage with the development of chronic pulmonary heart disease, chronic pulmonary heart failure, and to a lesser extent - pathology of the pancreas and gastrointestinal tract. In one 6-year-old patient, CF was complicated by diabetes mellitus as well as liver cirrhosis with portal hypertension. All patients had severe protein-energy deficiency, psychosomatic and psychopathological symptoms.

The results of pathohistological examination of the liver of infant patients showed dilation of the interlobular bile ducts with cholestasis and periductal fibrosis. The severity of these liver changes increased gradually alongside with patients' age, including the progression of fatty degeneration. In a number of cases, diffuse fibrosis was recorded, resulting in

liver cirrhosis with portal hypertension. At autopsy, the extrahepatic bile ducts and gallbladder were dilated and filled with bile of a viscous consistency.

Conclusions. The nature of hepatic morphological changes in CF depends on the age of the patients and on the influence of exogenous factors. Only timely diagnosis and early complex therapy for CF will reduce the progression of irreversible processes in various organs and prolong the life of patients.

Keywords: cystic fibrosis, children, liver, morphological changes.

Автор, ответственный за переписку

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: prokopni@mail.ru

Corresponding author:

Prokopchik N.I., Grodno State Medical University, e-mail: prokopni@mail.ru

Для цитирования: Морфологические изменения в печени при муковисцидозе у детей / Н. И. Прокопчик, Т. А. Кудло, В. Н. Кононов, Е. И. Лупачик, О. В. Андреева // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 1. С. 42-48. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-42-48>.

For citation: Prokopchik NI, Kudlo TA, Kononov VN, Lupachik EI, Andreeva OV. Morphological changes in the liver in cystic fibrosis in children. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(1):42-48. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-42-48>.

Введение

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР или CFTR) и характеризующееся поражением жизненно важных органов, тяжелым течением и неблагоприятным исходом [1, 2].

Первичный дефект при МВ – нарушение транспорта ионов хлора и натрия, которые кодируются геном CFTR, расположенном на хромосоме 7q31.2. Описано около 2 тысяч мутаций гена и более 200 полиморфизмов в гене CFTR. Наиболее распространенная мутация – делеция трех нуклеотидов в экзоне 10, приводящая к потере остатка фенилаланина в 508-м положении молекулы белка (F508del) [3, 4]. Согласно данным национального регистра Российской Федерации (РФ), к наиболее частым мутациям гена CFTR относятся F508del (53,14%) и CFTRdele 2,3 (6,18%) [5, 6]. В Республике Беларусь (РБ) частота мутации F508del составляет 71,4%, CFTRdele 2,3 – 6,1% [7]. В Гродненской области мутации F508 в гене CFTR отмечены в 46,2%, F508/F509 – в 7,6%, F508 в гене CFTR и CFTRdele 2,3 – в 46,2% наблюдений [8].

Частота МВ колеблется от 1:600 до 1:17000 новорожденных, в том числе в США – 1:3200, в РФ – 1:9000 новорожденных, в РБ – 1:8000, в Гродненской области – 1:15385 [1, 2, 7, 8]. В связи с тем, что в РБ скрининг МВ у детей, родившихся с признаками кишечной обструкции, возобновлен только с 2019 г., только в 22,5% случаев диагноз МВ был выставлен с первых дней жизни [7].

Мутации гена CFTR приводят к тому, что секрет экзокринных желез становится чрезмерно густым и вязким, затрудняется его эвакуация и в разных органах возникают вторичные морфологические изменения.

Наиболее тяжелые изменения возникают в бронхах и паренхиме легких, которые преобла-

дают в клинике МВ и определяют прогноз у 95% пациентов [9].

В 8-20% случаев МВ сопровождается поражением кишечника: в перинатальном периоде – мекониальным илеусом, в детском возрасте – механической кишечной непроходимостью [1, 2, 10, 11].

Морфологические изменения в поджелудочной железе встречаются у 85-90% пациентов с МВ. Они проявляются прогрессирующей деформацией и дилатацией протоков, фиброзом, атрофией экзокринной, а в последующем – и эндокринной паренхимы железы с развитием сахарного диабета [11].

Морфологические изменения печени при МВ в настоящее время трактуются как генетическая холангиопатия вследствие дисфункции CFTR в эпителии желчных протоков в сочетании с воздействием экзогенных факторов. Желчные протоки закупориваются вязким секретом, что сопровождается дилатацией, их пролиферацией, перидуктальным фиброзом, прогрессирующим и распространяющимся в печеночные дольки. Жировая дистрофия гепатоцитов – самая частая находка при биопсии печени [11]. Так как морфологические изменения вначале носят фокальный характер, функция печени длительное время существенно не страдает [1, 12, 13]. Билиарный цирроз печени, частота которого составляет 5-10%, возникает в результате обструкции желчных протоков и прогрессирования портального, перипортального и внутريدолькового фиброза, являющегося наиболее опасным проявлением МВ, приводящим к портальной гипертензии и к печеночной недостаточности [3, 11, 12]. Характер поражения печени при МВ зависит от особенностей дефектов гена CFTR; в частности, наличие аллеля A VNTR в гене eNOS4 у пациентов с МВ достоверно снижает частоту развития цирроза печени, а цирроз печени с портальной гипертензией имел место только у пациентов с наличием Z аллели гена SERPINA 1 (1-antitrypsin или 1-antiprotease) [1, 3, 4, 14, 15].

Цель исследования – изучить причины смерти, морфологические изменения в печени при МВ (по данным аутопсий) и представить описание случая МВ с быстро прогрессирующим циррозом печени у ребенка 6 лет.

Материал и методы

Проведен анализ клинико-лабораторных, инструментальных исследований и результатов морфологических изменений в печени при МВ по данным 10 аутопсий, выполненных в ГУЗ «ГОКПАБ». Все умершие пациенты страдали смешанной формой МВ. Среди них оказалось 9 детей (7 мальчиков и 2 девочки) и 1 умерший в возрасте 19 лет. При этом 5 пациентов скончались в возрасте 1-3 месяца, 2 – в возрасте 1,5 лет, 1 – в возрасте 4,5 лет и 1 – в возрасте 6 лет.

Объектом для гистологического исследования были кусочки внутренних органов умерших пациентов. Они фиксировались 10% раствором формальдегида, после проводки заливались в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Массону.

Результаты и обсуждение

У 5 пациентов, умерших в младенческом возрасте, имела место смешанная форма МВ с преимущественным поражением кишечника, легких и поджелудочной железы. Однако во всех случаях в клинической картине доминировало поражение кишечника: у 4 пациентов развился мекониальный илеус, сочетающийся с инвагинацией петель кишок (в 2 случаях) и заворотом петель порочно сформированной тонкой кишки (в 1 случае); у 1 пациента – язвенно-некротический энтероколит, осложнившийся перитонитом.

При гистологическом исследовании печени во всех случаях отмечено слабо выраженное расширение внутрипеченочных желчных протоков с очаговым перидуктальным слабо выраженным фиброзом и холестазом; в 1 случае – мелкокапельная диссеминированная жировая дистрофия гепатоцитов; в 1 случае – врожденный цитомегаловирусный гепатит минимальной степени активности.

У умерших в 1,5-летнем возрасте также отмечена смешанная форма МВ, но морфологические изменения преобладали в легких и поджелудочной железе. Непосредственной причиной смерти пациентов была легочно-сердечная недостаточность. Ребенок, умерший в возрасте 4,5 лет, страдал смешанной формой МВ с преимущественным поражением легких, поджелудочной железы и кишечника, а также – ДЦП, что в совокупности привело к кахексии (вес ребенка составлял 8,2 кг). На этом фоне непосредственной причиной смерти пациента стала двусторонняя гнойная бронхопневмония.

При гистологическом исследовании печени детей, умерших в раннем детском возрасте (в сравнении с младенческим возрастом) установлено, что расширение и деформация междольковых протоков, перидуктальный фиброз и холестааз стали более выраженными; диссеминированная жировая дистрофия гепатоцитов трансформировалась в диффузную, преимущественно крупнокапельную.

У 19-летнего пациента, умершего вследствие МВ, в клинической картине преобладали изменения в легких в виде хронического бронхита с бронхоэктазами, диффузного пневмосклероза и эмфиземы, осложнившиеся развитием хронического легочного сердца. На фоне хронической легочно-сердечной недостаточности, а также истощения, связанного в первую очередь с хроническим гастроэнтеритом и кистофиброзом поджелудочной железы, возникла стафилококковая плевропневмония, осложнившаяся сепсисом, что и стало причиной смерти. В печени у пациента имели место: диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, дилатация междольковых желчных протоков с холестазом, перидуктальным и портальным фиброзом.

Таким образом, в печени пациентов, умерших вследствие МВ, уже в младенческом возрасте регистрируется расширение междольковых желчных протоков с холестазом и перидуктальным фиброзом. В последующие годы жизни пациентов степень выраженности упомянутых морфологических изменений печени постепенно увеличивается, а в гепатоцитах возникает и прогрессирует жировая дистрофия. Внепеченочные желчные протоки, особенно желчный пузырь, на аутопсии представляются расширенными и заполнены желчью вязкой консистенции. В 10-15% случаев при МВ может возникнуть выраженный диффузный фиброз с исходом в цирроз печени и с развитием портальной гипертензии. Обычно это происходит у пациентов в подростковом возрасте и у взрослых [3]. В подтверждение вышеописанному приводим случай МВ с быстро прогрессирующим течением и развитием цирроза печени с портальной гипертензией и летальным исходом у ребенка 6 лет.

Описание клинического случая. Мальчик Т., родился 3.10.2017 г. с весом 2730 г, ростом 52 см. Беременность протекала с угрозой прерывания, хронической плацентарной недостаточностью, синдромом задержки развития плода 1 ст. Сразу после рождения ребенок находился на лечении с диагнозом «геморрагическая болезнь новорожденного». В 1,5-месячном возрасте был госпитализирован с диагнозом «двусторонняя пневмония; обструктивный синдром, ДН 2-3 ст.; белково-энергетическая недостаточность 1 ст. (вес ребенка составлял 3830 г.; дефицит массы тела 19%). В последующие 3 года несколько раз лечился с аналогичными диагнозами.

Диагноз МВ был установлен в возрасте трех лет в январе 2020 г. при очередной госпитализации в связи с пневмонией. При этом отмечалась тяжелая степень белково-энергетической недостаточности (вес ребенка 11 кг, рост 98 см).

В последующие 3 года жизни ребенок 8 раз находился на стационарном лечении в связи с развитием и прогрессированием хронических неспецифических морфологических изменений в легких, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, печени и коже.

В легких на фоне рецидивирующих пневмоний, вызванных чаще всего синегнойной палочкой, развились хронический бронхит с бронхоэктазами, пневмосклероз и эмфизема, что привело к формированию легочного сердца и хронической легочно-сердечной недостаточности (2022 г.).

В 4-летнем возрасте у ребенка диагностированы недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, гастропатия, дуоденопатия, а также атопический дерматит; в 5-летнем возрасте – вторичный инсулинозависимый сахарный диабет в стадии клинико-метаболической декомпенсации. Все эти годы постоянно регистрировалась тяжелая степень белково-энергетической недостаточности.

В 2021 г. при УЗИ в печени впервые выявлен фиброз 1-2 ст.; спустя 1,5 года выставлен диагноз «стеатогепатит высокой степени биохимической активности», а в 2023 г. (в возрасте 5 лет 9 мес.) – «гепатит смешанного генеза с исходом в цирроз печени, класс А по Child-Pugh».

Все эти годы пациент находился на заместительной инсулинотерапии левемиром и новорапидом, на постоянной основе принимал креон, урсосан, витамины, бронхолититики, муколитики, ингаляции с колистатом, пульмовентом, азитромицин и другие антибактериальные препараты. 27.03.2023 г. ребенок переведен в группу паллиативной помощи.

При последнем поступлении в стационар (26.10.2023 г.) вес ребенка в 6-летнем возрасте составлял только 13,7 кг, при росте 110 см. Состояние ребенка было тяжелым, жалоб не предъявлял, температура тела – субфебрильная. Подкожная жировая клетчатка истончена, пальцы в виде «барабанных палочек», ногти – «часовых стекол». Печень на 5 см выступает из-под реберной дуги. Окружность живота 66 см, на его коже определяется венозная сеть. Одышка смешанного характера с числом дыханий 51/минуту. Пульс – 138/минуту; АД – 128/75 мм рт. ст. При исследовании показателей крови выявлен лейкоцитоз ($15,57 \times 10^9/\text{л}$ с наличием 41% сегментоядерных нейтрофилов и 21% палочкоядерных нейтрофилов); СОЭ – 41 мм/ч; АсАТ – 392 ед/л, АлАТ – 285 ед/л, щелочная фосфатаза – 855 ед/л, билирубин общий – 27 мкмоль/л (прямой – 7 мкмоль/л, свободный – 20 мкмоль/л); креатинин – 23 мкмоль/л; глюкоза – 5,6 ммоль/л;

прокальцитонин – 13,27 нг/мл. В последующие дни нарастал лейкоцитоз с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ (до 57 мм/час), С-реактивный белок (до 258 мг/л), креатинин, билирубин (общий – 33,2 мкмоль/л; прямой – 25 мкмоль/л). В анализах мочи – обилие слизи и оксалатов. При УЗИ брюшной полости определялись асцит, увеличение линейных размеров селезенки, поджелудочной железы и печени. Вертикальный размер правой доли печени составлял 126 мм, левой – 85 мм, хвостатой доли – 25 мм, косой вертикальный размер – 127 мм (при норме: 83 ± 9 мм, 42 ± 6 мм, 14 ± 2 мм и 88 ± 11 мм, соответственно); была повышена эхогенность печени за счет диффузных неоднородных изменений; воротная вена до 8 мм в диаметре; внутрипеченочные желчные протоки не расширены, желчный пузырь тотально заполнен гиперэхогенным содержимым. При УЗИ сердца и эхокардиографии установлена дилатация правого желудочка и предсердия, умеренно выраженная легочная гипертензия. При рентгенологическом исследовании легких выявлены пневмофиброз и двусторонняя абсцедирующая пневмония. Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, быстро нарастала дыхательная недостаточность и 12.11.2023 г. констатирована биологическая смерть.

На вскрытии был труп мальчика астеничного телосложения, живот увеличен в объеме за счет асцита (700 мл). Жировая клетчатка практически отсутствует. Бронхи заполнены слизисто-гнойным экссудатом. В легких на разрезе определяется множество абсцессов, диаметром 3-8 мм (рис. 1).

Сердце увеличено в размерах за счет гипертрофии правого желудочка. Печень увеличена в размерах, массой 700 г (при норме около 670 г), плотная на ощупь, на разрезе местами крупнобугристая. Воротная вена расширена, просвет заполнен красным тромбом. Внепеченочные желчные протоки и желчный пузырь содержат вязкую мутную желчь в большом количестве. Селезенка весила 70 г (при норме около 60 г), паренхима уплотнена. Поджелудочная железа весила 7 г (при норме около 23 г), на разрезе паренхима железы не контурируется и тотально замещена фиброзной тканью. В просвете тонкой кишки содержится слизь, в просвете толстой кишки – полужидкие каловые массы с примесью слизи.

При микроскопическом исследовании печени установлено, что имеющиеся морфологические изменения выражены неравномерно. На большем протяжении дольки деформированы, их балочное строение резко нарушено за счет выраженного портального и перипортального фиброза (рис. 2), множества порто-портальных септ (рис. 3).

Местами определяются ложные дольки, окруженные широкими прослойками соединитель-

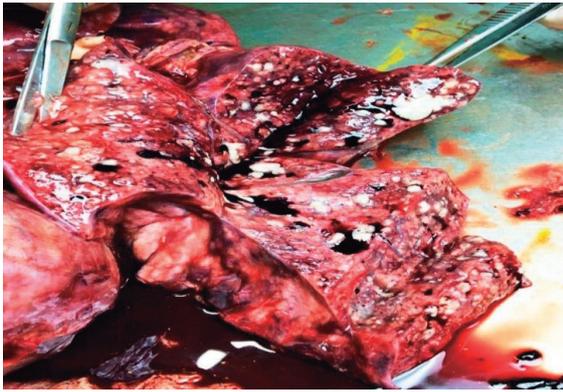


Рисунок 1. – Легкие на разрезе: множественные абсцессы разного размера, заполненные гноем
Figure 1. – Lungs on section: multiple abscesses of various sizes filled with pus

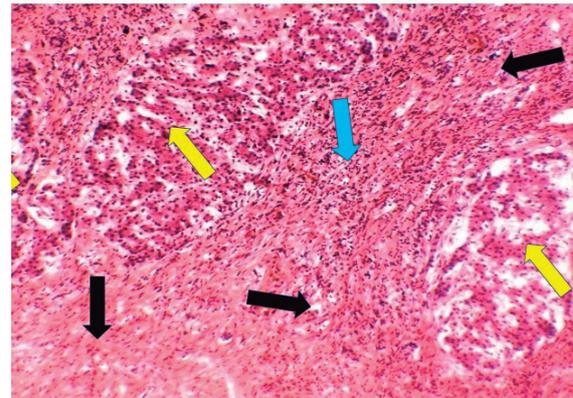
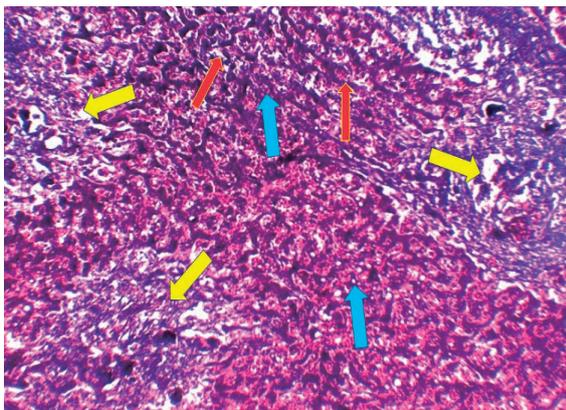


Рисунок 2. – Резко выраженный портальный и перипортальный фиброз (желтые стрелки); перисинусоидальный фиброз (красные стрелки), дисконкомплексация балок печени и жировая дистрофия гепатоцитов (синие стрелки). Окр.: по Массону. ×200
Figure 2. – Sharp portal and periportal fibrosis (yellow arrows); perisinusoidal fibrosis (red arrows), liver bar discomplexation and fatty dystrophy of hepatocytes (blue arrows). Colored: by Masson. ×200

Рисунок 4. – Ложные дольки (желтые стрелки), окруженные соединительной тканью (черные стрелки) с наличием очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации (синяя стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200
Figure 4. – False lobules (yellow arrows) surrounded by connective tissue (black arrows) with the presence of focal lymphohistiocytic infiltration (blue arrow). Colored: hematoxylin and eosin. ×200

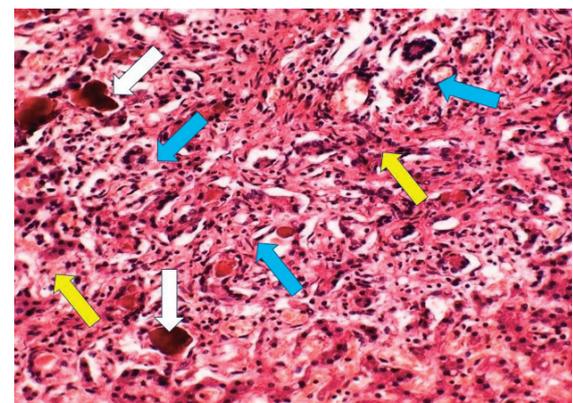
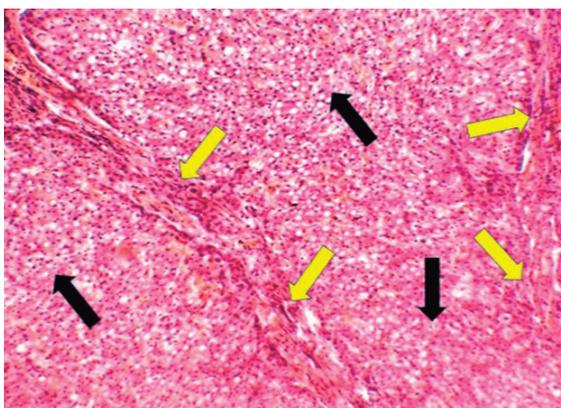


Рисунок 3. – Порто-портальные септы (желтые стрелки); диффузная жировая дистрофия гепатоцитов (черные стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200
Figure 3. – Porto-portal septa (yellow arrows); diffuse fatty dystrophy of hepatocytes (black arrows). Colored: hematoxylin and eosin. ×200

Рисунок 5. – Резко выраженный портальный и перипортальный фиброз (желтые стрелки); пролиферация (синие стрелки) и дилатация желчных протоков с холестазом (белые стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200
Figure 5. – Sharp portal and periportal fibrosis (yellow arrows); proliferation (blue arrows) and dilatation of bile ducts with cholestasis (white arrows). Colored: hematoxylin and eosin. ×200

ной ткани (рис. 4). В большинстве портальных трактов отмечается выраженная пролиферация желчных протоков, их кистозное расширение и деформация; протоки заполнены желчью с примесью слизи (рис. 5).

Холестаз местами распространяется и на холангиолы; внутриклеточный холестаз не выявлен. В некоторых портальных трактах определяется очаговая слабо выраженная лимфоид-

но-гистиоцитарная инфильтрация. В гепатоцитах имеет место диффузная (преимущественно крупнокапельная) жировая дистрофия с трансформацией части гепатоцитов в жировые вакуоли. Однако в некоторых участках печени жировая дистрофия – мелкокапельная, носит диссеминированный характер (рис. 2, 3).

Таким образом, в результате патогистологического исследования установлено, что морфологические изменения печени при МВ характеризуются мозаичностью поражений: в одних участках печени изменения минимальные и представлены преимущественно диссеминированной мелкокапельной жировой дистрофией гепатоцитов; в других – преобладает крупнокапельная диффузная жировая дистрофия гепатоцитов, резко выраженный портальный и перипортальный фиброз, пролиферация и деформация желчных протоков портальных трактов, холестаза; в третьих – определяются изменения, характерные для цирроза.

Заключительный клинический и патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: E84.8 – Муковисцидоз, смешанная форма (F508del/F508del): диффузный кистозный фиброз поджелудочной железы с субтотальной атрофией экзо- и эндокринной паренхимы; хронический обструктивный слизисто-гнойный бронхит с полиморфными бронхоэктазами, диффузный пневмосклероз; хронический энтероколит с гиперсекрецией слизи в криптах; резко выраженное, местами кистозное расширение междольковых желчных протоков с обструкцией желчью с примесью слизи, резко выраженный стеатогепатоз, перипортальный и внутридольковый фиброз, очаговый цирроз печени. Осложнения: вторичный сахарный диабет с ангиопатией сетчатки; крупноочаговая, сливная бронхопневмония с абсцедированием (бактериологически – *Pseudomonas aeruginosa*); хроническое легочное сердце и вторичная легочная гипертензия, дыхательная недостаточность 3 ст.; портальная гипертензия с тромбозом воротной вены, асцит; анемия; кахексия; острое почечное повреждение (1 ст. по KDIGO). Сопутствующее

заболевание: атопический дерматит, детская форма.

Приведенный случай демонстрирует, что подозрение на МВ возникло у врачей только в 3-летнем возрасте ребенка, хотя уже с рождения имелись клиника кишечного синдрома, дефицит массы тела, многократно регистрировались воспалительные поражения легких. Все это должно рассматриваться как признак возможного МВ. В связи с запоздалой диагностикой и несвоевременным началом соответствующей терапии уже к 6-летнему возрасту ребенка развилась полиорганная манифестация МВ в виде выраженных хронических морфологических изменений в легких, поджелудочной железе, желудке, кишечнике, печени и коже. В частности, в печени сформировались резко выраженная обструкция внутрипеченочных желчных протоков, их дилатация и пролиферация, холестаза, диффузный фиброз, стеатогепатоз, очаговый билиарный цирроз, которые в терминальном периоде болезни осложнились портальной гипертензией и тромбозом воротной вены.

В результате совокупности морфологических изменений внутренних органов, обусловленных МВ, развились кахексия, анемия, дисэлектrolитемия и полиорганная недостаточность. На этом фоне непосредственной причиной смерти стала двусторонняя абсцедирующая бронхопневмония.

Выводы

Приведенные результаты исследования подтверждают литературные данные, что характер поражения печени при МВ зависит от особенностей дефектов гена CFTR, возраста пациента, воздействия экзогенных факторов, включая ятрогенные.

Таким образом, только своевременная диагностика МВ и раннее начало комплексного лечения может способствовать замедлению развития необратимых процессов в разных органах, а, следовательно, содействовать продлению жизни пациентов.

References

1. Avdeev SN, Avetisjan LR, Amelina EL, Asherova IK. Mukoviscidoz. 2nd ed. Moskva: Medpraktika-M; 2021. 679 p. (Russian).
2. Kondratjeva EI, Kashirskaja NJu, Kapranov NI, editors. Nacionalnyj konsensus Mukoviscidoz: opredelenije, diagnosticheskie kriterii, terapija [Internet]. Moskva: OOO „Kompanija BORGES“; 2016. 205 p. Available from: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (Russian).
3. Kashirskaya NYu, Kapranov NI, Kusova ZA, Asherova IK, Voronkova AYu. Porazhenije gepatobiliarnoj sistemy pri mukoviscidoze. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(4):106-115. edn: PAMJSZ. (Russian).
4. Petrova NV. Molekuljarno-geneticheskie i kliniko-genotipicheskie osobennosti mukoviscidoza v rossijskijh populacijah [dissertation]. Moskva (Russia); 2009. 305 p. edn: QEIAFB. (Russian).
5. Kashirskoj NJu, Kondratevoj EI, Krasovskogo SA, Starinovej MA, Voronkovej AJu, Amelinoj EL, Asherovej IK. Registr bolnyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii. 2019 god. Moskva: Medpraktika-M; 2021, 68 p. (Russian).
6. Ponomareva TA. Regionalnyje osobennosti mukoviscidoza i elementnogo statusa u detej Stavropolskogo kraja [master's thesis]. Stavropol (Russia); 2019. 170 p. edn: BAIJCO. (Russian).
7. Voitovich TN, Bobrovnichy VI, Chisty AG. Cystic fibrosis in children. modern features of the clinic, diagnosis and treatment. *Medical journal*. 2020;(2(72)):130-134. edn: GSGWAF. (Russian).
8. Volkova MP, Vezhel OV, Zaryhta VV, Hotjan KI. Mukoviscidoz u detej Grodnenskoj oblasti. In: Paramonova NS, editor. Aktualnyje voprosy pediatrii. Sbornik materialov mezhhregionalnoj nauchno-prakticheskoj konferencii s

- mezhdunarodnym uchastiem; 2018 April 19-20; Grodno. Grodno: GrSMU; 2018. p. 39-42. edn: ZCLNDN. (Russian).
9. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients. *Pulmonologiya*. 2002;(5):39-42. (Russian).
 10. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-9. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
 11. Kumar V, Abbas AK, Aster DS. *Patologicheskaja anatomija po Robbinsu*. Moskva: „GJeOTAR-Media“; 2022. 1136 p. doi: 10.33029/9704-6467-0-KRB-2022-1-1036. edn: VPHGKQ. (Russian).
 12. Hodson M, Duncan G, Bush A. *Cystic Fibrosis, Liver and Biliary Disease in Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd; 2007. 477 p.
 13. 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(6):920-5. doi: 10.1016/j.jhep.2004.08.006.
 14. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, Castaldo G, Castellani C, Cipolli M, Colombo C, Colombo JL, Debray D, Fernandez A, Lacaille F, Macek M Jr, Rowland M, Salvatore F, Taylor CJ, Wainwright C, Wilschanski M, Zemková D, Hannah WB, Phillips MJ, Corey M, Zielenski J, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(10):1076-83. doi: 10.1001/jama.2009.1295.
 15. 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. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60006-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках ГПНИ № гос. регистрации: 20200376.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Белорусского государственного медицинского университета.

Сведения об авторах:

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Кудло Татьяна Александровна, Гродненская областная клиническая детская больница, e-mail: tanyanushka@mail.ru, ORCID: 0009-0006-2791-1455

Кононов Василий Николаевич, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: patanatom@list.ru

Лупачик Елена Игоревна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: detskoepat@mail.ru, ORCID: 0009-0005-2209-8023

Андреева Ольга Владимировна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: oa03311972@gmail.com, ORCID:0009-0004-2654-7642.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Prokopchik N.I., Grodno State Medical University, e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896
Kudlo T.A., Grodno Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: tanyanushka@mail.ru, ORCID: 0009-0006-2791-1455

Kononov V.N., Grodno Regional Clinical Pathological Bureau, e-mail: patanatom@list.ru

Lupachik E.I., Grodno Regional Clinical Pathological Bureau, e-mail: detskoepat@mail.ru, ORCID: 0009-0005-2209-8023

Andreeva O.V., Grodno Regional Clinical Pathological Bureau, e-mail: oa03311972@gmail.com, ORCID:0009-0004-2654-7642.

Поступила: 07.03.2024

Принята к печати: 21.03.2024

Received: 07.03.2024

Accepted: 21.03.2024