



# АО «Медицинский университет Астана»

---

---

Врожденные нарушения метаболизма, вызывающие поражение ЖКТ у детей (гемохроматоз, тиразиноз, болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Алажиля, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, болезнь Байлера, муковисцидоз).

Выполнила: Канат А.Т.

Группа 683



# Определение гемохроматоз

- тяжелое многосистемное заболевание, связанное с генетическими дефектами, определяющими повышение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, его накопление в тканях организма, и как правило приводящее к нарушению функций печени, ПЖ, сердца, гипофиза.

## Этиология

- мутация гена, сцепленного с А-локусом комплекса HLA на коротком плече 6-й хромосомы- C282Y (замещение цистеина на тирозин).

## Эпидемиология

- высокая частота встречаемости НГХ (по зарубежным данным- до 8 случаев на 1000 населения в год, в среднем-0,5%) предполагает гетерозиготное носительство патологического гена у 10-13% населения.



# Классификация

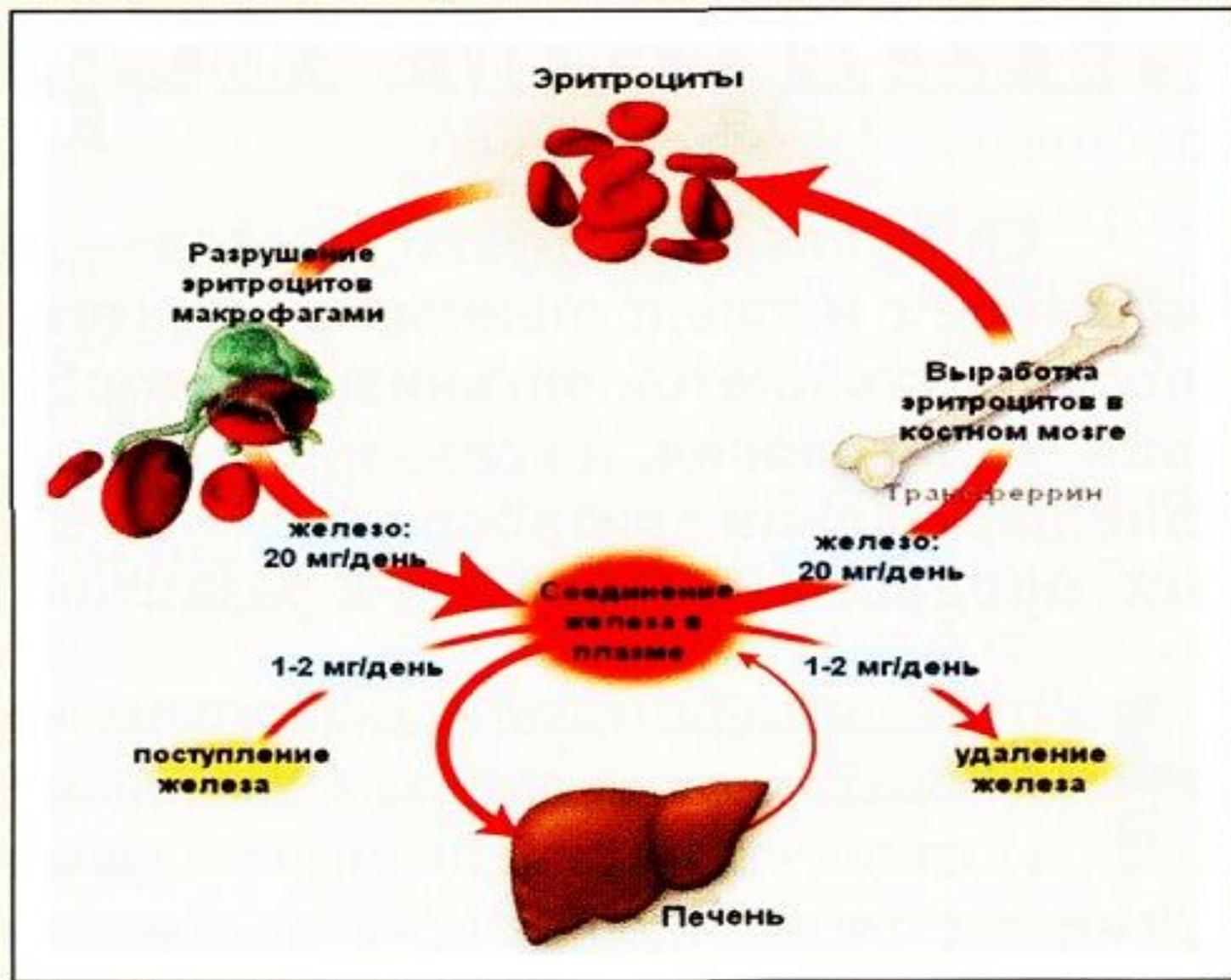
- HFE ( классическая форма)- классическая триада признаков, часто в сочетании симптомами поражения сердца и эндокринных желез на фоне повышения сывороточных показателей обмена железа.
- HFE 2 (гемохроматоз 2-го типа, ювенильная форма): возникает на фоне перегрузки железом, диагностируют в молодом возрасте. Данная форма встречается редко и наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- HFE 3(гемохроматоз 3-го типа) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, клинически мало отличается от классической формы.
- HFE 4 (аутосомно-доминантный гемохроматоз). При этом типе заболевания железо откладывается преимущественно в ретикулоэндотелиальной системе ( в клетках Купфера).



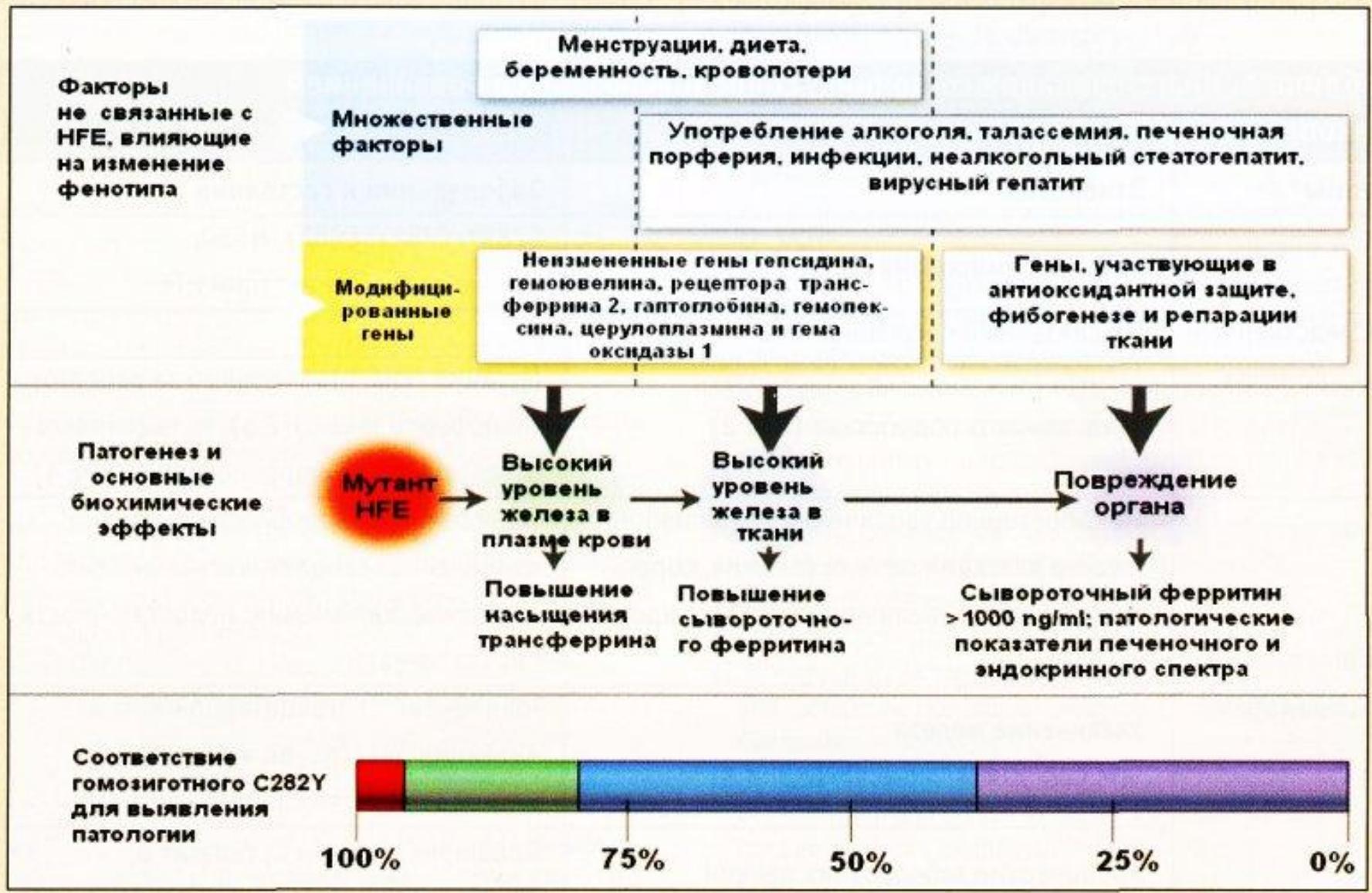
# Патогенез НГ. Токсическое воздействие железа:

- усиление перекисного окисления липидов за счет катализования железом свободнорадикальных реакции;
- усиление образования коллагена в местах отложения железа;
- взаимодействие железа с ДНК, приводящее к прямому ее повреждению.

**Рисунок 1. Нормальный обмен железа в организме**



**Рисунок 2. Многофакторная структура патогенеза HFE гомозиготного гемохроматоза. Адаптировано из [14]**





# Клинические проявления гемохроматоза

- Начальные симптомы гемохроматоза:

Слабость

Утомляемость

Потеря веса

Изменения окраски кожи (дымчатая)

Боли в животе

Симптомы сахарного диабета

Снижение полового влечения.

- Симптомы и признаки развернутой стадии первичного гемохроматоза:
  - Гепатомегалия ~ 90-95%
  - Пигментация кожи ~ 85-90%
  - Спленомегалия ~ 50%
  - Сосудистые звездочки ~ 30%
  - Артропатия ~ 25-50%
  - Сахарный диабет ~ 65%
  - Асцит ~ 50%
  - Желтуха ~ 70%
  - Сердечная аритмия ~ 10%
  - Застойная сердечная недостаточность ~ 10%
  - Исчезновение оволосения на теле ~ 20%





# Дифференциальную диагностику проводим при обнаружении:

- гепатомегалии неясного генеза;
- нелокализованных упорных болей в животе;
- сахарного диабета 2-го типа;
- дегенеративной артропатии;
- гипогонадизма неясной этиологии;
- гиперпигментации кожи.



# Лечение

## □ диетотерапия:

- запрет на введение железа
- умеренное потребление мяса, исключить продукты с высоким содержанием Fe: сушеные белые грибы, печень и почки, персики, абрикосы, рожь, зелень петрушки, картофель, репчатый лук, тыква, свекла, айва, груши, фасоль, чечевица, толокно, горох, куриное яйцо, шпинат;
- избегать употребления алкоголя
- ограничение потребления витамина С (до 500 мг/день)
- заместительная терапия минералами только в случае наличия симптомов их дефицита

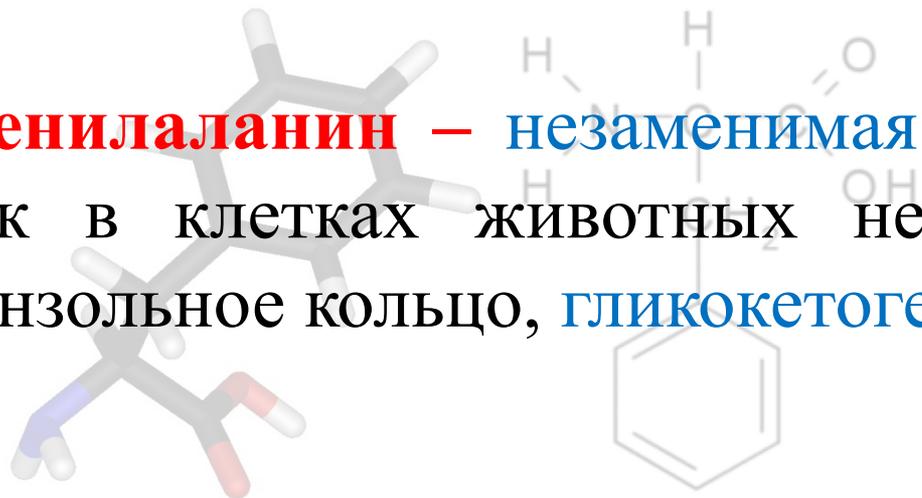
## □ симптоматическая терапия:

- начальный курс лечения- кровопускания в объеме 500 мл в неделю, проводят в амбулаторных условиях. Параллельно в динамике отслеживают содержание гемоглобина. Периодически определяют концентрацию сывороточного ферритина до получения показателя 50 мкг/л.

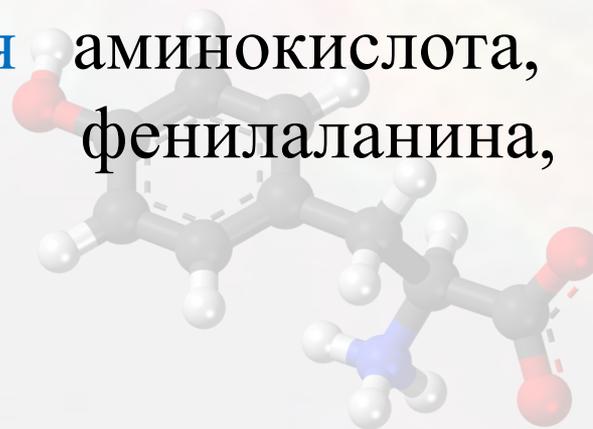
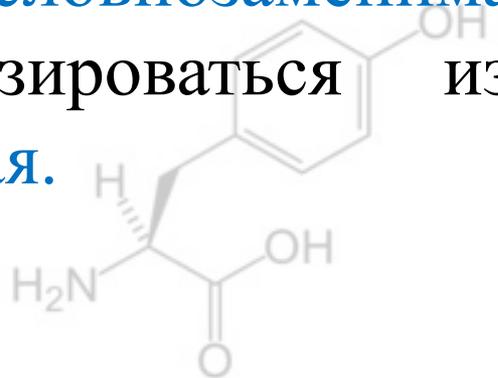
□ медикаментозная терапия: применяют дисферал в дозе 1 г/сут в/м. Эффективность оценивают путем определения выделения железа с мочой;

! На фоне длительного применения возможно помутнение хрусталика глаза.

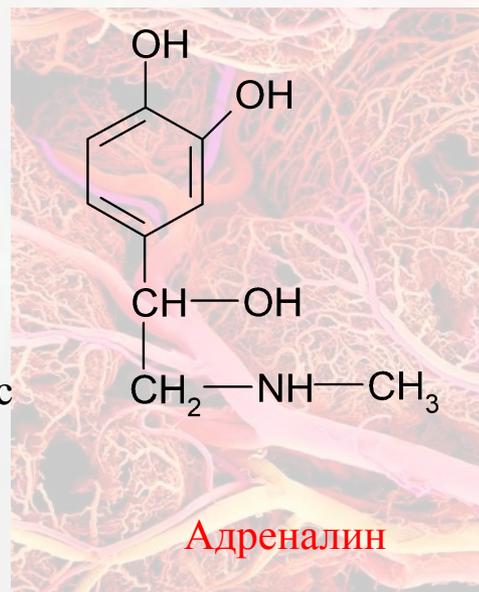
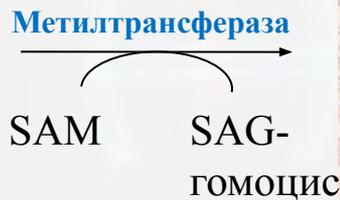
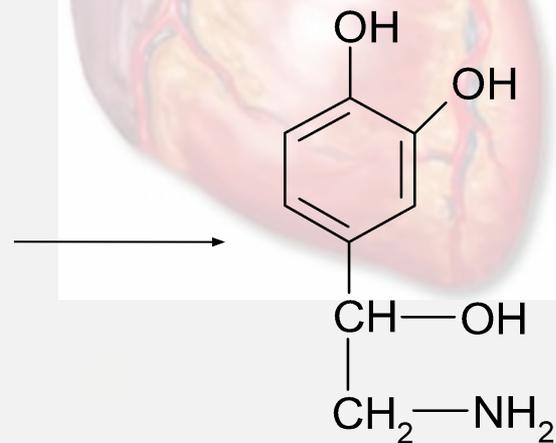
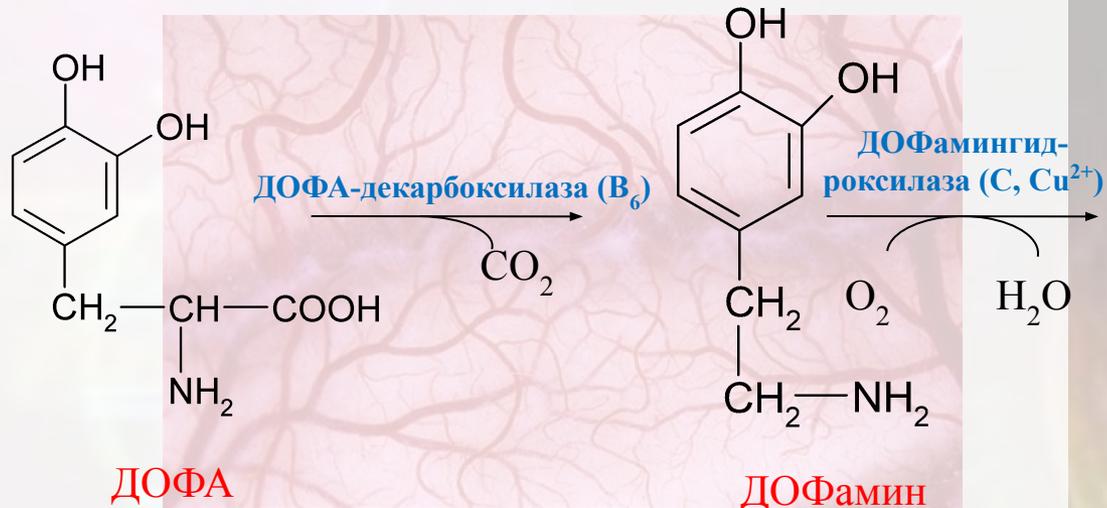
**Фенилаланин** – незаменимая аминокислота, так как в клетках животных не синтезируется ее бензольное кольцо, гликокетогенная.



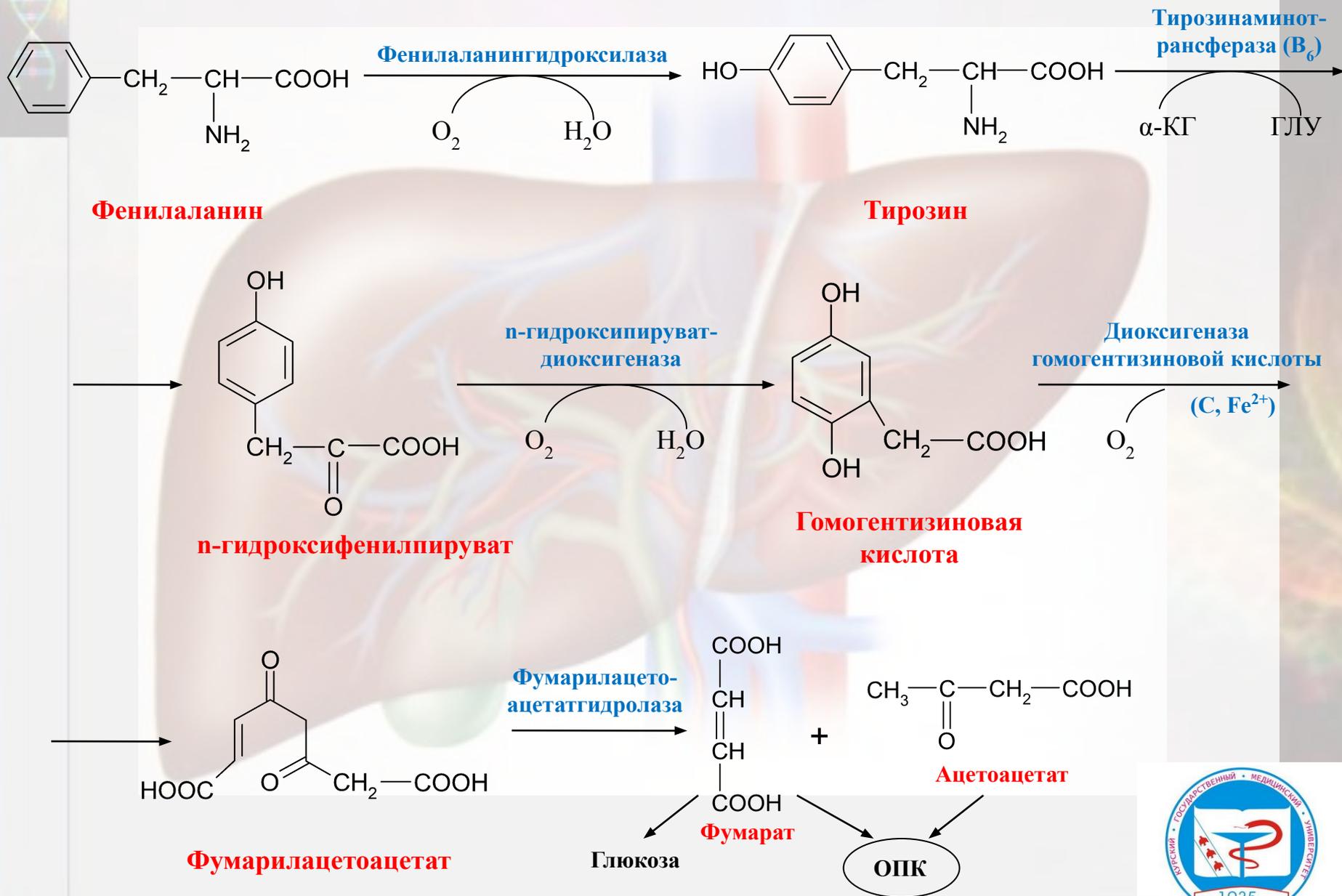
**Тирозин** – условнозаменимая аминокислота, может синтезироваться из фенилаланина, гликокетогенная.



# Синтез катехоламинов (надпочечники, нервная ткань)

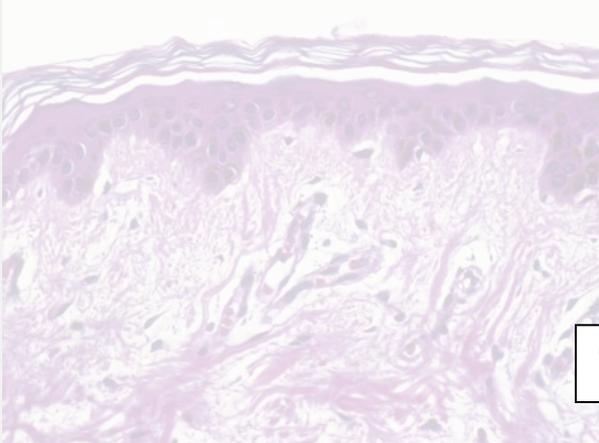
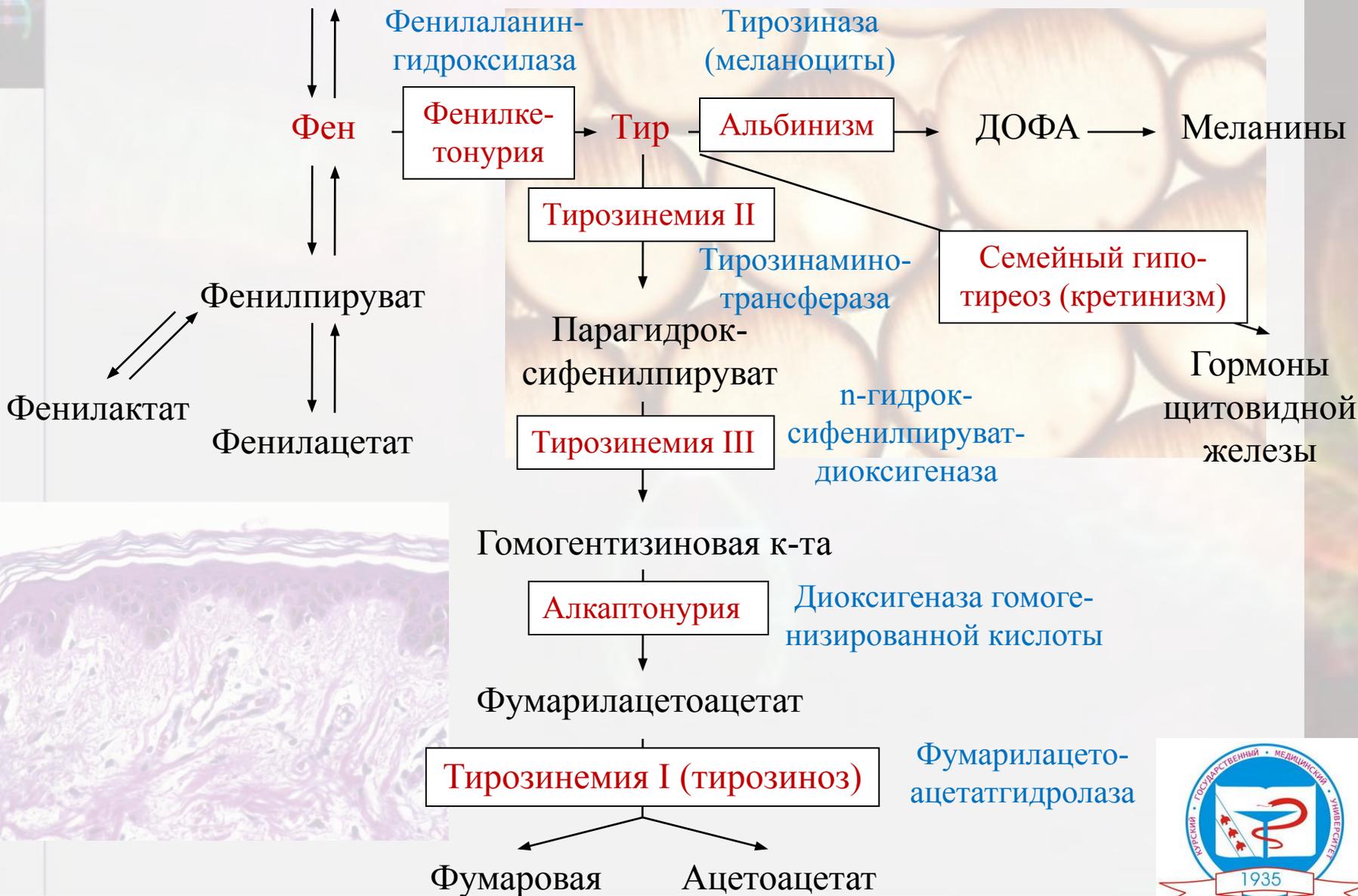


# Катаболизм фенилаланина и тирозина в печени



# Врожденные нарушения обмена ФЕН и ТИР

Белки (пищи и тканей)



# Тирозинемии

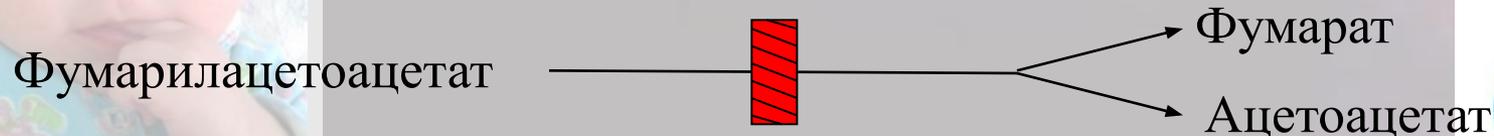
Нарушения катаболизма тирозина в печени приводит к тирозинемии и тирозинурии. Различают 3 типа тирозинемии:

1) **Тирозинемия типа 1 (тирозиноз)**. Причина – дефект фермента **фумарилацетоацетатгидролазы**.

Клинические проявления у новорожденных – диарея, рвота, задержка в развитии. Без лечения дети погибают в возрасте 5-8 месяцев из-за развивающейся недостаточности печени.

Для лечения используют диету с пониженным содержанием **тирозина и фенилаланина**.

Фумарилацетоацетатгидролаза

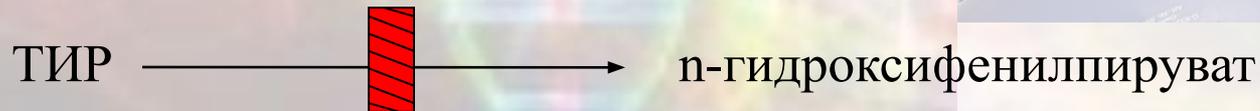


# Тирозинемии

## 2) Тирозинемия типа 2 (Синдром Рихнера –Ханхорта).

Причиной является дефект фермента **тирозиनाминотрансферазы**. Для заболевания характерны поражения глаз и кожи, умеренная умственная отсталость, нарушения координация движений.

Тирозиनाминотрансфераза



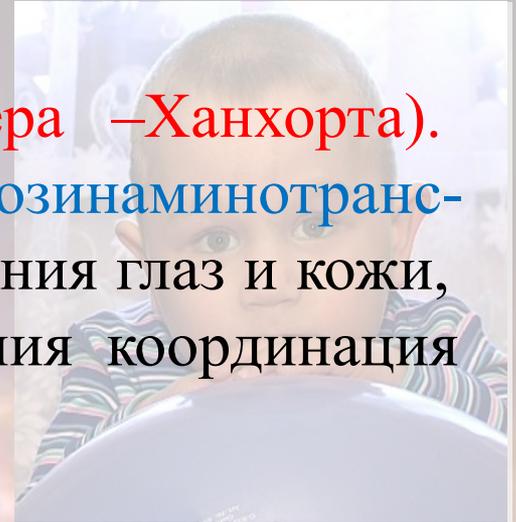
## 3) Тирозинемия новорожденных (кратковременная).

Причина – дефект фермента **п-гидроксифенилпируватдиоксигеназы**. В крови повышается концентрация п-гидроксифенилацетата, тирозина и фенилаланина.

п-гидроксифенилпи-  
руватдиоксигеназа



При лечении назначают малобелковую диету и витамин С.



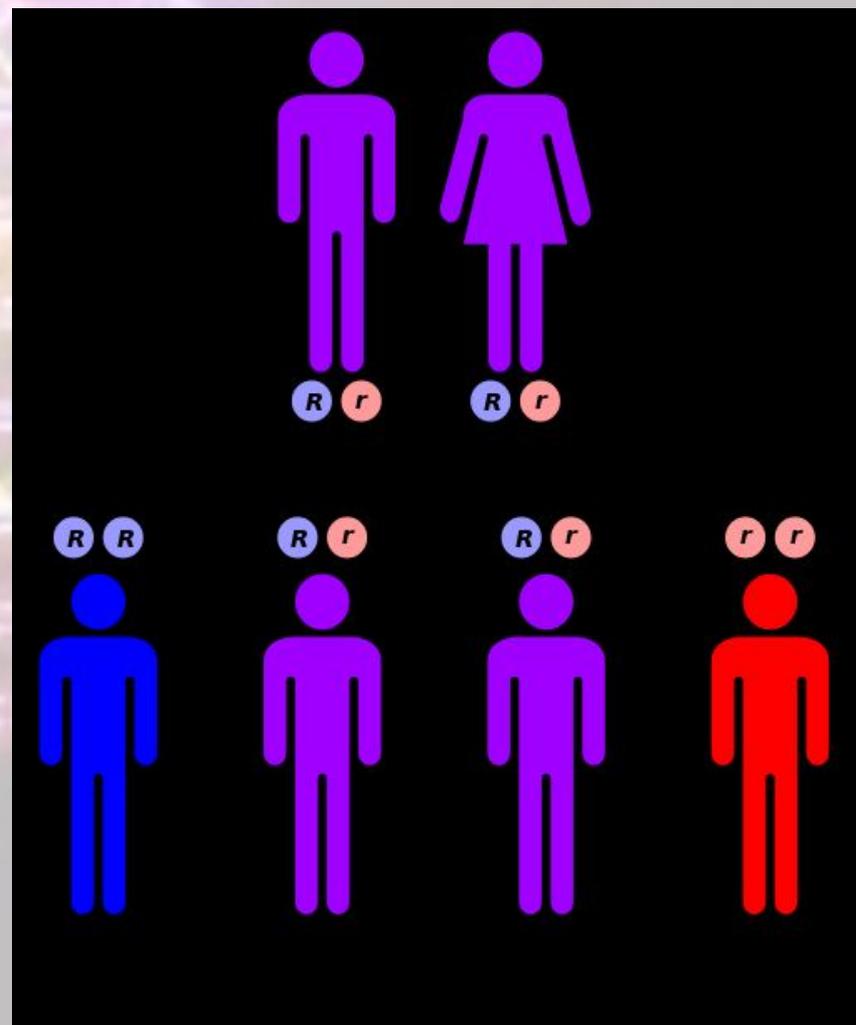


- **Болезнь Вильсона — Коновалова** (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация, **болезнь Вестфаля — Вильсона — Коновалова**) — наследственное нарушение биосинтеза церулоплазмина и транспорта меди, приводящее к увеличению содержания меди в тканях и органах, прежде всего в печени и головном мозге.



Аутосомно-рецессивный тип наследования  
болезни Вильсона. 25 % вероятность  
рождения больного у родителей-

гетерозигот



У заболевания  
аутосомно-рецессивный  
тип наследования. То  
есть больной должен  
получить дефектный ген  
от обоих родителей (см.  
на рисунке). Люди  
только с одним  
мутантным геном  
называются носителями  
(гетерозиготы). У них  
могут возникать  
слабовыраженные  
нарушения  
метаболизма меди.

# Патогенез

- Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для некоторых ферментов, таких как церулоплазмин, цитохром с-оксидаза Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для некоторых ферментов, таких как церулоплазмин, цитохром с-оксидаза, дофамин бета гидроксилаза, супероксиддисмутаза и тирозиназа
- Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта. Транспортный белок на клетках тонкой кишки Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта. Транспортный белок на клетках тонкой кишки СМТ1 перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлотионеином Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта. Транспортный белок на клетках тонкой кишки СМТ1 перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлотионеином, а другая — перемещается в сеть Гольджи Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта. Транспортный белок на клетках тонкой кишки СМТ1 перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлотионеином, а другая — перемещается в сеть Гольджи с помощью транспортного белка АТОХ1. В аппарате Гольджи в ответ на повышение концентрации меди фермент АТР7А высвобождает этот элемент через воротную вену Медь



# Патогенетические стадии болезни Вильсона-Коновалов

- Начальный период накопления меди (преимущественно в печени).
- Распределение меди в печени и начало выхода в системный кровоток.
- Накопление меди в головном мозге и других органах.
- Достижение баланса меди благодаря хелирующей терапии.



# Клиника

- Поражение печени протекает по типу хронического гепатита либо цирроза и клинически. Заболевание начинается остро, с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии, повышения температуры. Может наблюдаться стеатоз; развивается печеночная недостаточность. Гепатомегалией, гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией. Также наблюдается поражение нервной системы (гиперкинезы, повышенный мышечный тонус и/или параличи, атетоз, эпилептические припадки, слюнотечение, дизартрия, нарушения поведения, речи).
- Также наблюдается почечный тубулярный ацидоз — глюкозурия, аминоацидурия, фосфатурия, уратурия, протеинурия.



- Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера-Флейшера. В роговице отложение меди происходит почти одновременно с появлением нейропсихической симптоматики (после насыщения медью печени). Накопление меди в десцеметовой мембране роговицы приводит к образованию пигментации желто-коричневого (иногда зеленоватого) цвета: кольца Кайзера-Флейшера.
- При быстром поступлении больших количеств меди в кровь развивается значительная купремия, и медь, фиксируясь на мембране эритроцитов и образуя комплексы с белками, провоцирует развитие гемолитической анемии. Поэтому у 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией.
- Также поражается кожа (голубые лунки у ногтевого ложа, гиперпигментации), сердце (кардиомиопатии), кости (спонтанные переломы), суставы (артропатии), эндокринная система (гинекомастия).





# Диагностика

- Основой диагностики является картина болезни. Диагноз заболевания подтверждается:
- Наличием [кольца Кайзера-Флейшера](#) Наличием кольца Кайзера-Флейшера или его «обломков». осмотр с помощью [щелевой лампы](#) Наличием кольца Кайзера-Флейшера или его «обломков». осмотр с помощью щелевой лампы (зелёное кольцо Кайзера-Флейшера на роговице у [лимба](#))
- ОАК: увеличение СОЭ.
- ОАМ: возможна протеинурия, аминокацидурия, повышение экскреции меди больше 100 мг/сут.
- БХ: увеличение АлАт, билирубина, щелочной фосфотазы, у-глобулинов, не связанный с церулопламином меди в сыворотке крови (300мкг/л и более), снижение или отсутствие активности церулоплазмина в сыворотке крови.
- Снижение концентрации [церулоплазмина](#) ниже 20 мг на 100 мл



# Инструментальные данные

- УЗИ и радиоизотопное сканирование печени: увеличение печени, селезенки, диффузные изменения.
- Биопсия печени: картина хронического активного гепатита, цирроза печени, избыточное содержание меди в ткани печени( более 250мкг в 1 г сухого вещества).



- Синдром Алажиля — синдромальная форма патологии, включающая сочетание не менее трех из пяти основных признаков: хронический холестаза, в основе которого лежит врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, сердечно-сосудистые дефекты, аномалии позвоночника, дефекты глаз, характерные черепно-лицевые признаки.



- ЭТИОЛОГИЯ

Синдром Алажиля имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Генный дефект связан с частичной делецией короткого плеча 20-й хромосомы (20p11-12), где локализуется JAG1 ген. Это изменение в небольшом проценте случаев (3,6%) верифицируют с помощью цитогенетического исследования. Однако в последние годы в связи с применением молекулярно-генетических методов диагностики мутаций гена JAG1 верификация патологических мутаций этого заболевания достигает уже примерно 70% случаев.



- ПАТОГЕНЕЗ

В основе изменений печени при синдроме Алажиля лежит врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, степень выраженности которой может широко варьировать и определять как время появления первых клинических симптомов, так и прогноз заболевания.

Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков затрудняет отток желчи, что приводит к накоплению ее компонентов в гепатобилиарной системе и повышенному поступлению в кровь. Избыточное содержание компонентов желчи в системном кровотоке способствует развитию кожного зуда и ксантом. С другой стороны, недостаточное поступление желчи в кишечник приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.



- КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром холестаза появляется в период новорожденности, реже в течение первых месяцев жизни. Отмечается желтуха с зеленоватым оттенком кожи, увеличение размеров печени, непостоянная ахолия стула, темный цвет мочи. В дальнейшем, к 4-6-му месяцам жизни, наблюдают уменьшение или исчезновение желтухи, нормализацию цвета стула и мочи. Однако появляется кожный зуд,

который в дальнейшем усиливается и становится ведущим клиническим симптомом заболевания, тогда как другие проявления имеют перемежающийся характер.



- ДИАГНОСТИКА

Физикальное исследование

Необходимо оценить цвет кожного покрова и склер, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи. У детей старше 3 месяцев жизни может быть кожный зуд.

Лабораторные исследования

Повышение маркеров холестаза (прямая фракция билирубина, ЩФ, ГГТ, холестерин, Р-липопротеидов, желчные кислоты). Умеренное повышение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ).

Инструментальные исследования

При УЗИ выявляют неспецифические изменения в виде умеренного увеличения размеров печени, повышение эхогенности паренхимы.

При гистологическом исследовании биоптата печени характерна гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков. Под гипоплазией следует понимать снижение отношения внутрипеченочных желчных протоков к портальным трактам менее 0,9. У больных с синдромом Алажиля этот коэффициент, как правило, варьирует от 0 до 0,4.



- КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Возможны два варианта течения болезни.

При легком варианте отмечают купирование клинических проявлений болезни к концу первого года жизни при сохранении биохимических изменений, включающих повышение активности фермента ГГТ, ЩФ, холестерина и трансаминаз. Эти лабораторные отклонения могут сохраняться в течение всей жизни, не нарушая ее качество.

При тяжелом варианте по мере прогрессирования заболевания нарастают осложнения длительно сохраняющегося холестаза. Отмечают отставание детей в физическом развитии, признаки дефицита жирорастворимых витаминов, кожный зуд и ксантомы (рис. 33-3, см. цв. вклейку). Эти патологические состояния значительно нарушают качество жизни больного (показание к проведению трансплантации печени). Вместе с тем формирование цирроза печени не типично для данной болезни.

У большинства больных изменения печени — ведущее проявление заболевания, тогда как аномалии или пороки других органов и систем могут иметь лишь диагностическое значение.

- Типичные органы-мишени при синдроме Алажиля: органы сердечно-сосудистой системы, орган зрения, позвоночник и почки.

Изменения сердечно-сосудистой системы

Наиболее часто (85% случаев) встречается гемодинамически незначимый периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии (Alagille et al, 1987). Этот врожденный порок может быть изолированным (55%) или сочетаться с другими пороками сердца (дефекты перегородок, коарктация аорты и другими). У ряда детей описаны грубые ВПС, такие как тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, которые определяют тяжесть состояния при рождении и могут служить причиной смерти больных.



#### Изменения глаз

Наиболее типичное изменение — задний эмбриотоксон (малая аномалия развития в виде кольцевидного помутнения и утолщения линии Швалбе (Schwalbe's ring) на латеральной границе радужки), встречается у 80% больных с синдромом Алажиля (рис. 33-4, см. цв. вклейку).

У 10% детей описаны другие изменения: хореоретинальная атрофия, пигментная ретинопатия и другие пигментные изменения, сходящееся или расходящееся косоглазие, эктопия зрачка, аномалии диска зрительного нерва или вен, нарушения рефракции.

#### Изменения скелета

У большинства больных с синдромом Алажиля отмечают аномалии тел позвонков и прежде всего их расщепление в виде «летающей бабочки» (рис. 33-5, см. цв. вклейку). Обычны остеопороз и задержка костного роста. В ряде случаев отмечают уменьшение расстояния между Ъ и 1v, спинномозговую грыжу, короткие дистальные фаланги кисти или укорочение локтевой кости, врожденные дефекты ребер (слияние ребер).

#### Особенности строения лицевого черепа

При осмотре больного обращают на себя внимание характерные особенности строения лицевого черепа: широкий, выступающий лоб, гипоплазия средней трети лица, глубокопосаженные, широкорасставленные глаза (гипертелоризм), длинный прямой нос с утолщением на кончике, выступающий подбородок. Ушные раковины часто оттопырены. Описанные особенности имеют важное диагностическое значение при данном синдроме, однако не всегда удается их определить сразу после рождения ребенка.

#### Изменения почек

У 57% больных встречаются изменения почек, включающие гипоплазию, которая может быть со стенозом почечной артерии, удвоение мочеточника, дистопию почек, тубулоинтерстициальную нефропатию, мембранозные гломерулярные отложения липидов, пролиферативный гломерулонефрит с транзиторным канальцевым ацидозом, кистоз почек и мочекаменную болезнь.

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводят с другими заболеваниями гепатобилиарной системы, проявляющимися внутриспеченочным синдромом холестаза, а также АВЖП.

Показана консультация клинического генетика с целью выявления фенотипических особенностей, консультация окулиста для выявления эмбриотоксона.



- ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетическое.

Цели лечения: коррекция осложнений длительно сохраняющегося холестаза.

Немедикаментозное лечение

Лечебное питание с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов.

Медикаментозное лечение

См. АВЖП. У детей более старшего возраста при развитии кожного зуда используют соответствующие препараты (см. «ПСВХ I типа»).

Хирургическое лечение

При развитии патологических состояний, нарушающих качество жизни больного (кожный зуд, отставание в физическом развитии, изменения, обусловленные дефицитом жирорастворимых витаминов) проводят трансплантацию печени.

Дальнейшее ведение

Медикаментозное лечение включает постоянный прием урсодезоксихолевой кислоты, прием жирорастворимых витаминов, макро- и микроэлементов (см. лечение АВЖП). Динамическое амбулаторное обследование каждые 1-2 мес или по показаниям.



# Дефицит А1АТ

Аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое нарушением синтеза альфа 1-антитрипсина

- Пониженная активность А1АТ в крови и в лёгких => эмфизема
- Накопление нефункционального А1АТ => заболевания печени



- Альфа-1-антитрипсин – белок, который вырабатывается печенью. Он помогает организму в инактивации ферментов, при этом основная его функция состоит в защите лёгких от эластазы – она производится нейтрофилами в ответ на повреждения и воспаления. Эластаза расщепляет белки, которые затем перерабатываются организмом и удаляются. Если ее активность не контролируется альфа-1-антитрипсином, она начинает разрушать ткани легких.



- Синтез альфа-1-антитрипсина регулируется двумя копиями гена протеазного ингибитора серпина-1. Это так называемый кодоминантный ген, то есть каждая копия гена серпина-1 отвечает за образование половины гена альфа-1-антитрипсина. При изменениях или мутациях одной или обеих копий гена образуется меньшее количество альфа-1-антитрипсина либо его дисфункциональная разновидность. Если в результате этого продукция альфа-1-антитрипсина падает более чем на 30 % ниже нормы, то наступает расстройство, называемое дефицитом альфа-1-антитрипсина. При этом повышается риск возникновения эмфиземы, а также болезней лёгких в начале полового созревания. Курение и регулярный контакт с дымом и пылью ускоряют развитие болезни и усложняют её течение из-за повреждения лёгких.



# A1AT

- Представитель семейства серпинов
  - Серпины являются ингибиторами сериновых протеаз
- Основная функция – ингибирование эластазы
  - Эластаза - фермент, разрушающий соединительную ткань лёгких
- Синтезируется
  - В основном в печени
  - Нейтрофилами, макрофагами, энтероцитами...



# A1AT: ген

- SERPINA1 (или Pi)
- 14q32.1
- 12,2 kbp
- 7 экзонов (4 кодирующих, 3 некодирующих), 6 интронов



Количество производимого альфа-1-антитрипсина и его активность зависят от типа унаследованной мутации. Несмотря на то что ген серпин-1 есть более чем в 75 аллелях, лишь несколько из них наиболее распространены. Чаще других встречаются дефектные формы гена S и Z. Существуют различные варианты их наследования.

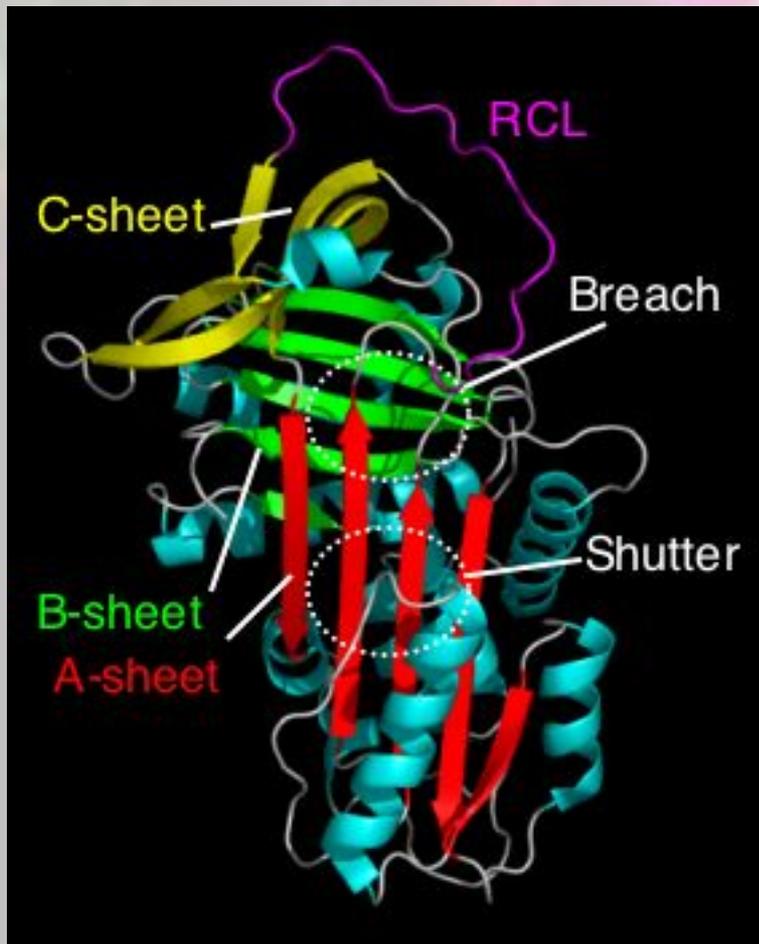
Одна копия M и одна копия S или Z (MS или MZ). В этом случае количество альфа-1-антитрипсина хотя и пониженное, но достаточное для защиты организма. Пациенты с таким сочетанием генов являются носителями болезни и могут передать её по наследству своим детям.

Две копии S (SS) обычно не приводят к клинически выраженному функциональному дефициту антитрипсина либо обуславливают лишь умеренное уменьшение его синтеза (образуют около 60 % необходимого альфа-1-антитрипсина).

Одна копия S и одна Z (SZ) повышают риск возникновения эмфиземы (образуется около 40 % альфа-1-антитрипсина от нормального количества).

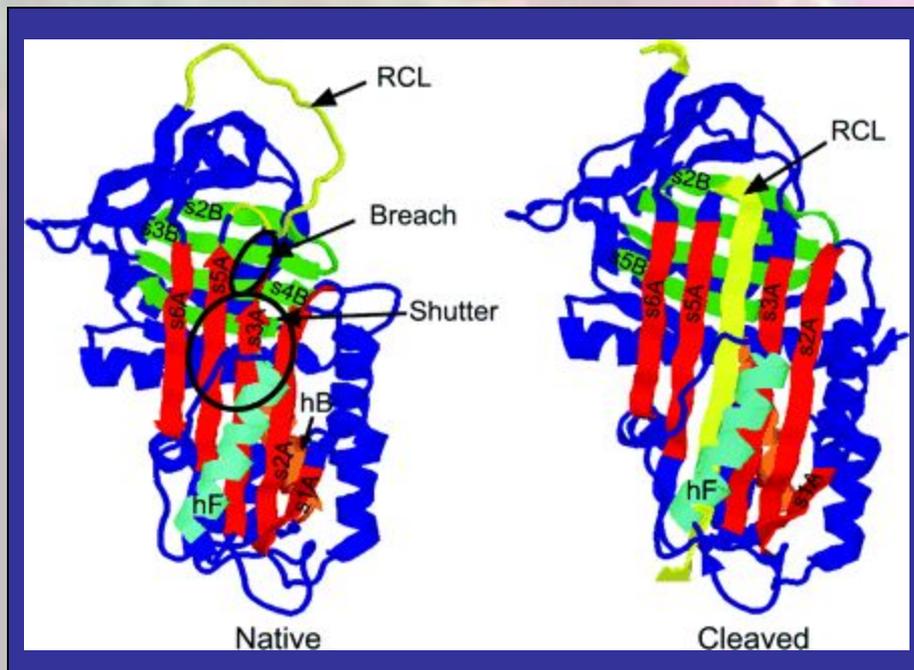
Две копии Z (ZZ) являются причиной наиболее тяжёлой формой болезни (образуется лишь около 10 % необходимого альфа-1-антитрипсина). Если такой вариант наследования сочетается с наследованием двух редких копий гена серпина-1, то возникает так называемая нулевая разновидность гена, при которой альфа-1-антитрипсин не образуется совсем.

# A1AT: белок (структура)



- 52 кДа
- 394 аминокислотных остатков, 3 гидрокарбонатные цепи
- RCL – reactive centre loop (узнавание протеинкиназы и первичное взаимодействие с ней)

# A1AT: белок (механизм ингибирования) (1)



- RCL ковалентно связывается с протеазой
- Конформационные изменения



## А1АТ: белок (механизм ингибирования) (2)

- Протеаза атакует RCL
- RCL встраивается в бета-лист А, образуя четвёртый бета-лист
- Комплекс “протеаза-ингибитор” подвергается лизосомальной деградации



# A1AT: мутации

- Приводят к неправильному фолдингу, полимеризации, связыванию двух A1AT друг с другом
- Наиболее важные мутации - в RCL, shutter, breach
- Самая частая мутация: lys342glu - расширяет  $\beta$ -лист A; RCL одной молекулы встраивается в  $\beta$ -лист A другой
- Нарушенные A1AT не секретируются => недостаточность в лёгких + накапливаются в печени



# Показания к определению А1АТ:

- Если желтуха у новорождённого или малолетнего ребенка длится дольше 1-2 недель, при этом у него есть признаки поражения печени (увеличение селезенки, брюшная водянка, зуд).

Когда пациент моложе 40 лет жалуется на хрипы, хронический кашель или бронхит, тяжёлую одышку после физических нагрузок, а также на другие симптомы эмфиземы. Это особенно важно, когда человек не курит, не контактирует с раздражителями лёгких и при этом у него диагностировано повреждение нижней части лёгких.

Если у пациента имеется близкий родственник, страдающий от альфа-1-антитрипсиновой недостаточности.



# Эмфизема

- Недостаток А1АТ (нормальное содержание – 1,5-3,5 г/л) => неконтролируемая активность протеаз, разрушение тканей лёгких (даже синтезируемый А1АТ не функционирует)
- А1АТ – противовоспалительные свойства (регулятор экспрессии противовоспалительных цитокинов). При воспалении – нарушается экспрессия, стимулируется системное воспаление



# Диагностирование

- 95% случаев – не диагностировано
- Содержание A1AT в сыворотке или плазме крови (не определить гетерозиготы)
- Фенотипирование A1AT (определение изоформы с помощью изоэлектрического фокусирования)
- Генотипирование A1AT



# Лечение

- Лечение симптомов
- Регулярное введение А1АТ (внутривенные инфузии из донорной плазмы крови, аэрозоли)
- Использование других ингибиторов эластазы
- Генная терапия
- Пересадка печени
- Химические шапероны



- **Болезнь Байлера** – это редкое наследственное (передающееся от родителей к детям) заболевание, в основе которого лежит недостаток фермента (белка, ускоряющего химические реакции в организме) П-типа АТФазы, играющего важную роль в транспорте (переносе) желчных кислот (кислот, образующихся в печени и выделяемых в 12-перстную кишку) через оболочку гепатоцита.

Помимо болезни, также выделяют **синдром Байлера** – наследственное заболевание, характеризующееся холестазом – патологическим (отсутствующим в норме) процессом, связанным с нарушением синтеза (образования), секреции (выделения) и поступления желчи (жидкости, вырабатываемой печенью) или ее отдельных компонентов в 12-перстную кишку. Таким образом, в гепатоцитах (клетках печени) происходит накопление желчных кислот (компонентов желчи), которые повреждают ее. При этом нарушается поступление желчных кислот в 12-перстную кишку, что приводит к нарушению всасывания в кишечнике питательных веществ и витаминов, в том числе жирорастворимых витаминов А, D, Е, К. При синдроме Байлера отсутствует П-гликопептид (белково-углеводное соединение, также участвующее в осуществлении транспорта желчных кислот через оболочку гепатоцита).

Симптомы болезни Байлера

Заболевание проявляется синдромом [холестаза](#). Для него характерен ряд симптомов.

Главным симптомом [холестаза](#) является зуд кожи, который беспокоит ночью, днем уменьшается. Некоторые отмечают усиление зуда зимой. Долгое время кожный зуд является единственным симптомом заболевания.

Ксантомы (небольшие образования желтого или коричневатого цвета, располагающиеся чаще всего на груди, спине, локтях), их появление связано с отложением липидов (жиров) в результате их нарушенного обмена.

Ксантелазмы (небольшие образования желтого или коричневатого цвета, располагающиеся симметрично на веках, связанные с нарушениями обмена жиров в организме).

Желтуха (пожелтение кожи и склер (белков глаз)). Появляется вследствие повышения в крови и тканях уровня билирубина (желчного пигмента (красящего вещества)). Желтуха имеет перемежающийся характер (то появляется, то исчезает), с каждым приступом интенсивность ее увеличивается.

Гепатомегалия (увеличение печени).

[Спленомегалия](#).

[Стеаторея](#), которая обусловлена недостаточным всасыванием жиров в кишечнике, в результате этого кал становится жидким, жирным, кашицеобразным, с неприятным запахом, с трудом смывается со стенок унитаза.

Изменение цвета кала и мочи (потемнение мочи и обесцвечивание кала).

Кроме того, у пациентов с болезнью Байлера встречаются следующие симптомы.

Задержка роста.

Гиповитаминозы (снижение поступления и содержания витаминов в организме), связанные с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов в кишечнике:

- витамина А — « куриная слепота» (нарушение сумеречного зрения (человек плохо видит в темноте), сухость кожи и слизистых оболочек, склер глаз);
- витамина D — [остеопороз](#), переломы костей;
- витамина К — геморрагический синдром (синдром, характеризующийся повышенной кровоточивостью);
- витамина Е — мышечная слабость, бесплодие.



- Причины
- В основе синдрома и болезни Байлера лежит нарушение транспорта (переноса) желчных кислот (кислот, образующихся в печени и выделяемых в 12-перстную кишку) через оболочку гепатоцитов печени. Оба патологических (отсутствующих в норме) состояния являются наследственными, то есть передаются от родителей к детям.



- Диагностика
- Анализ анамнеза заболевания и жалоб пациента (когда (как давно) появились желтуха (пожелтение кожи и склер (белков глаз)), кожный зуд, повышенная кровоточивость, с чем пациент связывает возникновение этих симптомов).
- Физикальные данные (данные осмотра врача). Врач может обратить внимание на следующие признаки:
  - задержка роста и физического развития пациента,
  - при перкуссии (выстукивании) печени ее верхний край определяется ниже реберной дуги.
- Лабораторные данные.
  - Общеклинический анализ крови: возможно снижение тромбоцитов (клеточных элементов крови, участвующих в процессе свертывания крови), повышение лейкоцитов (белых клеток крови); в случае кровотечения из расширенных вен пищевода возможна [анемия](#).
  - Биохимический анализ крови: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ, фермента (белка, ускоряющего химические процессы в организме) печени, увеличение концентрации в крови которого свидетельствует о повреждении ткани печени), билирубина (желчного пигмента (красящего вещества), образующегося в результате разрушения эритроцитов (красных клеток крови)), гамма-глутамилтранспептидазы (фермента печени и поджелудочной железы, уровень которого в крови возрастает при некоторых заболеваниях печени), лейцинаминопептидазы (фермента, участвующего в расщеплении белков), глутамилтранспептидазы (фермента печени и поджелудочной железы, уровень которого в крови повышается при заболеваниях печени), 5-нуклеотидазы (фермента, участвующего в расщеплении нуклеотидов – элементов ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты, ответственной за хранение и передачу генетической информации)). Также отмечается повышение щелочной фосфатазы (фермента печени, увеличение концентрации в крови которого свидетельствует о повреждении ее ткани), однако следует помнить, что в детском возрасте оно может быть физиологическим (вариантом возрастной нормы).
  - Коагулограмма (исследование крови, позволяющее определить нарушения ее свертываемости) выявляет замедление свертывания крови за счет уменьшения количества факторов свертывания (веществ, содержащихся в плазме (жидкой части крови) и способствующих свертыванию крови), которые образуются в печени, и витамина К (витамина, участвующего в процессах свертывания крови), который в норме всасывается в тонкой кишке.
  - Биохимические маркеры (показатели) [фиброза печени](#) (происходит при осложнениях болезни и синдрома Байлера) – PGA-индекс:
    - протромбиновый индекс (Р) — показатель свертываемости крови: при фиброзе снижается;
    - гамма-глутамилтранспептидаза (G) – фермент печени, концентрация в крови которого увеличивается при заболеваниях печени и злоупотреблении алкоголем: при фиброзе повышается;
    - алипопротеин А1 (А) — белок крови, отвечающий за транспортировку холестерина (жироподобного вещества, продукта обмена веществ и жиров) в организме: при фиброзе снижается.



- Значения PGA колеблются от 0 до 12. Если  $PGA < 2$ , вероятность цирроза (диффузного (обширного) заболевание печени, при котором происходит гибель ткани печени и процесс фиброза) равна нулю. Если  $PGA > 9$ , то вероятность цирроза составляет 86%.  
Инструментальные данные.
  - Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости — неинвазивное (без проникновения через кожу или слизистые оболочки) исследование организма человека с помощью ультразвуковых волн. Применяется для выявления увеличения селезенки ([спленомегалии](#)) и печени (гепатомегалии), диагностики осложнений.
  - Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) — осмотр слизистой оболочки пищевода, желудка и 12-перстной кишки с помощью специального аппарата (эндоскопа) – выполняется в случае возникновения желудочно-кишечных кровотечений.
  - Магнитно-резонансная томография (МРТ) – высокоинформативный диагностический метод, применяющийся, в основном, для исследования патологических (отсутствующих в норме) процессов в мягких тканях (мышцах, внутренних органах). Позволяет получить точное изображение исследуемых органов (печени, селезенки), выявить осложнения.
  - Эластография (фибросканирование печени) – исследование ткани печени, выполняемое для оценки ее состояния с помощью специального аппарата.
  - Биопсия печени – микроскопическое исследование ткани печени, полученной при помощи тонкой иглы под контролем УЗИ, которое позволяет выявить тканевые нарушения, помогает поставить окончательный диагноз.
  - Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости – метод, позволяющий сканировать различные органы послойно с использованием рентгеновского излучения. Проводится для диагностики осложнений.
  - Рентгенологическое исследование органов брюшной полости проводится для выявления увеличения печени, диагностики осложнений.
- Возможны также консультации [терапевта](#) Возможны также консультации терапевта, [медицинского генетика](#).

Лечение болезни Билера

Выделяют **консервативное (безоперационное)** и **хирургическое лечение** заболевания, а также **общие рекомендации**.

К **общим рекомендациям** относится диетотерапия.

- Стол №5 по Певзнеру (диета с повышенным содержанием легкоусвояемого белка, витаминов и минеральных веществ и ограничением жиров (особенно животных)).
- Исключение употребления алкоголя.

**Консервативное лечение** направлено на устранение симптомов заболевания.

- Витаминные препараты (назначают для компенсации нехватки витаминов, вызванной нарушением их всасывания в кишечнике).
- Антигистаминные (противоаллергические) препараты – для прекращения зуда.
- Гепатопротекторы (препараты, защищающие ткань печени от повреждения) — применяются для как можно более длительного сохранения функций печени (выработки желчи (жидкости, участвующей в пищеварении), накопления питательных веществ, обезвреживания токсинов (ядов) и т.д.)

**Хирургическое лечение.** Единственным действенным способом лечения синдрома и болезни Билера на сегодняшний день является трансплантация (пересадка) печени. Чаще всего выполняется трансплантация части печени близкого родственника.

**При выраженной спленомегалии применяется:**

спленэктомия (удаление селезенки),

эмболизация (закрытие просвета) селезеночной артерии — приводит к гибели селезенки, что повышает срок жизни клеток крови.

**Восполнение кровопотери – внутривенное введение следующих средств:**

эритроциты (эритроциты – красных клеток крови – донора (человека, кровь которого переливают пациенту));

плазмы (жидкой части крови донора);

плазмозаменителей (препаратов, применяющихся с лечебной целью для замены плазмы).

Осложнения и последствия

[Желудочно-кишечное кровотечение.](#)

[Цирроз печени.](#)

[Рак печени.](#)

[Асцит.](#)

[Печеночная энцефалопатия.](#)

Печеночная кома (тяжелое состояние, вызванное прекращением или глубоким угнетением всех функций печени (выработки желчи (жидкости, участвующей в пищеварении), накопления питательных веществ, обезвреживания токсинов (ядов) и т.д.).



# Муковисцидоз

- наследственная болезнь, характеризующаяся системным поражением экзокринных желез (внешней секреции) и проявляющаяся тяжелыми нарушениями функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем.



# Механизм развития

Из-за нарушения транспорта электролитов через мембрану клеток, которые выстилают протоки желез внешней секреции, выделяемый этими железами секрет становится чрезмерно густым и вязким; нарушается химический состав образующихся в организме жидкостей.

Это быстро приводит к серьезным расстройствам местных механизмов самоочищения, иммунитета и



# Классификация муковисцидоза

## I. Формы муковисцидоза

- Смешанная (легочно-кишечная) с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75—80%).
- Легочная (15—20%).
- Кишечная (5%).

## II. Фаза и активность процесса

- Фаза ремиссии: • активность:
  - малая;
  - средняя



# Клинические проявления

- **симптомы со стороны дыхательной системы:** хронический кашель, рецидивирующие пневмонии и ателектазы, перерастяжение легкого, **барабанные палочки** (своеобразная деформация ногтевых фаланг пальцев), постоянные хрипы при аускультации, наличие в мокроте синегнойной палочки, стафилококка, клебсиеллы, грибов, кровохарканье, полипоз носовой полости;
- **симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта:** стеаторея (жир в кале), хроническая диарея, выпадение прямой кишки, цирроз печени, холецистит, кишечные завалы;
- **другие симптомы:** задержка роста, снижение уровня белка в крови, анемии и отеки у младенцев.



# Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При диагностике муковисцидоза учитываются данные клиники, истории развития ребенка и семьи, дополнительные исследования.

- Потовая проба
- Измерение разности назальных потенциалов

С целью установления диагноза проводится прямое определение носительства дефектного гена. По показаниям проводят рентгенологические обследования, УЗИ (оценивают состояние поджелудочной железы), биохимические и иммунологические исследования



# Осложнения муковисцидоза

- Недостаток витамина Е проявляется гемолитической анемией у новорожденных и неврологической симптоматикой у детей старшего возраста.
- Обструкция дистальных отделов тонкой кишки встречается у 2% детей младше 5 лет, у 27% пациентов в возрасте старше 30 лет, 7—15% пациентов всех возрастов.



# Осложнения муковисцидоза

- Сахарный диабет выявляется у 20% взрослых пациентов с муковисцидозом.
- Фиброз печени, развивающийся в той или иной степени почти у всех пациентов с муковисцидозом, в 5—10% наблюдений прогрессирует до тяжелого заболевания печени с билиарным циррозом и портальной гипертензией.



# Общие принципы лечения

## Цели лечения:

- поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых детей;
- профилактика и лечение обострений бронхолегочных заболеваний;
- обеспечение адекватного питания.

## Обязательными составляющими лечения пациентов с муковисцидозом являются:

- • методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- диетотерапия;
- муколитическая терапия;
- антибактериальная терапия;
- заместительная терапия препаратами поджелудочной железы;
- витаминотерапия;
- лечение осложнений муковисцидоза.