

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Педиатрии ИПО
Рецензия Рачисеева Светлана Олеговна
На реферат ординатора Бенедиктова Елены Сергеевны года обучения по специальности Педиатрия

Тема реферата
Синдром паник у детей Рачисеева Светлана Олеговна
Бенедиктова Елена Сергеевна

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	Положительный/Отрицательный
1	Структурированность	4
2	Актуальность	5
3	Соответствие текста реферата его теме	5
4	Владение терминологией	5
5	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	5
6	Логичность доказательной базы	5
7	Умение аргументировать основные положения и выводы	5
8	Источники литературы (не старше 5 лет)	5
9	Наличие общего вывода по теме	5
10	Итоговая оценка	5

Дата: «18» января 2024-

Подпись рецензента

Григорьев

Рачисеева С.О.

Подпись ординатора

Бенедиктова

Бенедиктова Е.С.

19.01.2024
С.О. Рачисеева
Е.С. Бенедиктова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доцент Фалалеева С.О.

Реферат

На тему: «Синдром холестаза у детей раннего возраста. Дифференциальная
диагностика.»

Выполнила: врач-ординатор 2-го года обучения

Лапатинская Екатерина Андреевна

г. Красноярск, 2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ ЖЕЛЧИ.....	6
ВИДЫ ХОЛЕСТАЗА.....	7
БИЛИАРНАЯ АТРЕЗИЯ.....	8
ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ.....	10
НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТИРОЗИНЕМИЯ.....	14
СИНДРОМ АЛАЖИЛЛЯ.....	18
ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА.....	21
ВЫВОДЫ.....	24
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ....	25
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	27

Список сокращений

синдрома Алажилля (СА)
тирозинемии 1-го типа (НТ1)
Билиарная атрезия (БА)
циррозу печени (ЦП)
урсодезоксихолевая кислота (УДХК)
ПФИК (PFIC2) ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СЕМЕЙНЫЙ
ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ.
гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ)
желчных кислот (BAR) или фарнезоидным рецептором (FXR)
Синдром Алажилля (ALGS)
Дефицит альфа-1-антитрипсина (AATD)
альфа-1-антитрипсина (AAT)
нейтрофильная эластаза (NE)
эндоплазматическом ретикулуме (ЭР)

Введение

Многие болезни гепатобилиарной системы у детей являются предшественниками цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых. Поэтому диагностировать эти заболевания, оптимизировать их лечение с целью профилактики прогрессирования необходимо максимально рано. Вместе с тем заболевания гепатобилиарной системы у детей часто не распознаются или диагностируются поздно. Это отчасти объясняется сходными клиническими проявлениями различных болезней печени. Печеночные клетки реагируют на различные патологические влияния аналогичными ответами, часто мономорфными клиническими и лабораторными признаками. Дифференциальная диагностика холестатических болезней, которые являются диагностически сложными, особенно у детей раннего возраста, очень важна и представляет собой наибольшие трудности в дебюте заболевания, в самом раннем возрасте, когда необходимо определить тактику оказания медицинской помощи.[1]

Эпидемиология

Большинство врожденных холестатических болезней – генетически детерминированные и относятся к редким. Так, частота встречаемости прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВПХ) составляет 1:100 000. Распространенность синдрома Алажилля (СА) составляет от 1:70 000 до 1:100 000 живорожденных детей. Распространенность наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1) колеблется в различных популяциях населения в мире от 1:100 000 до 1:120 000 новорожденных. Билиарная атрезия (БА) встречается с частотой 1:10 000. Генетически детерминированные заболевания для верификации диагноза требуют дорогостоящего молекулярно-генетического исследования.[1]

Процесс образования желчи

Желчь, образуемая в печени, играет одну из ведущих ролей в процессе пищеварения, размышляя жиры, поступившие в пищеварительный тракт с пищей, до мелкодисперсного состояния. Основными органическими компонентами желчи, участвующими в пищеварении, являются соли желчных кислот. Процесс желчеобразования проходит в 5 этапов. Первый (печеночно-клеточный) этап формирования желчи происходит в гепатоцитах после захвата из крови компонентов желчи, синтеза, конъюгации и внутриклеточного транспорта желчи к билиарному полюсу. Этот этап может нарушаться вследствие некроза гепатоцитов или блокады мембранных и внутриклеточных белков-переносчиков. Второй (каналикулярный) этап – формирование первичной желчи, при котором происходит транспорт солей желчных кислот, органических анионов (глутатиона, растительных стеролов) из гепатоцитов в каналикулы. Нарушения формирования желчи на этом этапе связаны с нарушением целостности билиарного полюса гепатоцита, изменением состава желчных кислот, блокадой белков-переносчиков. В каналикулах происходит диффузия воды и формирование двух фракций желчи: зависимой и не зависимой от желчных кислот. Нарушения тока желчи на данном этапе возникают в результате уменьшения диффузии воды, так как объем воды, диффундируемой в каналикулы, прямо пропорционален концентрации желчных кислот и органических анионов. В результате секреции воды и бикарбонатов эпителием желчных протоков при стимулирующем действии гормона секретина происходит окончательное формирование печеночной желчи – дуктулярный этап. На данном этапе нарушения желчеобразования связаны с повреждением эпителия желчных протоков в результате токсического воздействия желчных кислот, снижения продукции секретина. После дуктулярного наступает пузырьный этап, в котором происходит формирование пузырной желчи за счет всасывания воды стенкой желчного пузыря и выделения ионов водорода для предотвращения образования нерастворимых соединений кальция. На следующем, интестинальном этапе формирования желчь поступает в тонкую кишку. В кишечнике происходит бактериальная деконъюгация желчных кислот и всасывание их в кровь. 90% желчных кислот включаются в энтерогепатическую циркуляцию. Остальные желчные кислоты экскретируются с калом. Нарушение оттока желчи и ее компонентов на любом этапе ее образования из гепатоцитов в желчные протоки и желчный пузырь, а затем в тонкий кишечник называется холестазом. [1]

Виды холестаза

Холестаз может быть внепеченочным, например при обструкции желчевыводящих путей, и внутрипеченочным, например при врожденных нарушениях транспорта желчных кислот и дуктопениях. Различают 2 основных типа внутрипеченочного холестаза: гепатоцеллюлярный (синусоидальный) и холангиоцеллюлярный (дуктулярный). В основе синусоидального холестаза у детей лежит преимущественно дефект синусоидальной мембраны гепатоцита. При дуктулярном типе внутрипеченочного холестаза имеется дефект структуры, связанный либо с нарушением целостности эпителия желчных протоков, либо с их (протоков) отсутствием.[1]

БИЛИАРНАЯ АТРЕЗИЯ

Атрезия желчевыводящих путей, или билиарная атрезия (БА) — редкое деструктивное воспалительное заболевание, при котором прогрессирующий фиброз билиарного дерева у ребёнка приводит к обструкции желчных протоков и последующему циррозу печени (ЦП). При отсутствии лечения прогрессирующий ЦП заканчивается летальным исходом к 2 годам.[2]

БА может быть классифицирована на 3 категории, каждая из которых зависит от уровня, наиболее близкого к обструкции желчных путей. Тип I включает обструкцию общего желчного протока, характеризующуюся непроходимостью просвета вплоть до общего желчного протока, и составляет примерно 5% случаев. Тип II характеризуется проходимостью желчных путей до уровня общего печеночного протока, составляет примерно 2% случаев. При обоих типах наблюдается некоторое сохранение внутripеченочных желчных протоков, хотя они могут быть нерегулярными и морфологически ненормальными. Учитывая аномалию структуры, желчные протоки, как правило, не расширяются, несмотря на наличие препятствия оттоку желчи. Тип III БА характеризуется обструкцией на уровне ворот печени. В большинстве популяций на III тип приходится более 90% случаев БА, и большей частью сопровождается поражением проксимального отдела внепеченочных желчных путей в области плотных тканей ворот печени. При исследовании брюшной полости в воротах печени отмечаются плотные воспалительные проксимальные остатки желчных протоков. Дистальные желчные протоки могут быть хорошо сохранены, атрофичны или даже отсутствовать. При этом типе БА бывают сильно изменены внутripеченочные желчные протоки. Кроме того, важно отличать этот тип БА от кисты холедоха, поскольку при БА III типа может быть образование внепечёночных кист. Ключом к различию между ними является интраоперационная холангиография, которая показывает расширение внутripеченочной билиарной системы при пороках развития холедоха, в то время как при БА внутripечёночное билиарное дерево не расширено, не обнаруживается нерегулярности протоков и их аномалии. Желчный пузырь обычно значительно уменьшен в размерах и может иметь небольшой просвет.

Существует три формы БА:

- несиндромальная БА (~85% случаев в США),
- синдромальная БА с дефектами латеральности и аномалиями селезенки (~10%),

- БА по крайней мере с одним другим пороком развития, но без побочных дефектов

Важным методом в диагностике БА является УЗИ. При БА наблюдается УЗ-признак тяжа треугольной формы в виде фиброзного конусовидного образования, расположенного краниально к бифуркации воротной вены. Это образование представляет собой фиброзные тяжи около ворот печени. Его эхогенная плотность является важным диагностическим признаком и позволяет дифференцировать у новорожденного атрезию желчных протоков от другого типа холестаза с точностью до 97%.

Одним из методов диагностики БА является гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ) – простой и неинвазивный метод, основанный на способности печени накапливать РФП и выводить его в кишечник в составе желчи.

С целью определения попадания желчи в кишечник при стимуляции дуоденального сосочка применяется эндоскопическое исследование – дуоденальное зондирование.

Основным методом лечения БА является паллиативное оперативное вмешательство – дренирование желчевыводящих путей – портоэнтеростомия (операция по Касаи). При отсутствии оперативного вмешательства развивается билиарный цирроз печени. В качестве медикаментозного лечения проводится посиндромная терапия, с целью профилактики послеоперационных осложнений и для предоперационной подготовки (при холангитах) – антибактериальная терапия; проводится профилактика дисбиоза кишечника и грибковых заболеваний. Назначается урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10-15 мг/кг в сутки. Наиболее предпочтительной лекарственной формой УДХК для применения у детей является суспензия урсодезоксихолевой кислоты, которая обеспечивает точность дозирования и удобство приема, особенно у маленьких детей.

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз относится к совокупности редких генетических заболеваний, обусловленных дефектными механизмами желчеотделения. Заболевание, обычно разделяемое на три подтипа: ПФИК типа 1, ПФИК типа 2, ПФИК типа 3, обычно диагностируется в ранние годы жизни и часто проявляется признаками и симптомами внутрипеченочного холестаза, такими как зуд, темная моча, бледный стул, потеря аппетита и усталость.[2]

В результате мутаций в гепатоцеллюлярной системе у людей нарушается желчеобразование, что приводит к нарушению механизмов секреции, что приводит к признакам и симптомам холестаза. Существует три известных подтипа: первые два PFIC1 и PFIC2 часто присутствуют в течение первых нескольких месяцев после рождения, в то время как PFIC3 часто проявляется в раннем детстве. Были обнаружены три известных гена, которые ответственны за это состояние. Так же, как PFIC1 и PFIC 2 присутствуют в раннем возрасте, они также имеют дефектные гены ATP8B1 и ABCB11. Напротив, эти вышеупомянутые гены, как полагают, интактны в PFIC3, скорее этот вариант имеет дефекты в ABCB4, гене, участвующем в производстве белка, известного как мультирезистентный 3, который является частью группы белков, известных как «флиппазы», которые помогают в транслокации различных фосфолипидов из клеточных мембран в желчь.[2]

Патогенез прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза несколько отличается, учитывая, о каком из трех вариантов идет речь.[2]

ПФИК1

PFIC1, как упоминалось ранее, возникает из-за мутаций в гене ATP8B1. Этот белок, который расположен на различных канальных мембранах, холангиоцитах и тонкой кишке, участвует в различных функциях, поэтому среди этих мутаций существует спектр фенотипов. От наиболее доброкачественной формы, известной как доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз типа 1, до самого тяжелого фенотипа PFIC1, это состояние приводит к различным степеням холестаза среди пациентов, которых оно поражает. ATP8B1, ген, ответственный за выработку белка, известного как FIC1, отвечает за поддержание аминокислотной плазматической мембраны. Существуют различные теории о том, почему именно у пациентов с PFIC1 развиваются признаки и симптомы холестаза. Одна из них заключается в том, что несбалансированное распределение липидов внутри мембран обеспечивает защитную роль. Другие теории включают в себя то, что эти мутации

напрямую влияют на секрецию желчных кислот в кишечнике, что объясняет, почему ранее было продемонстрировано, что у пациентов с PFIC1 снижен уровень желчной кислоты в кишечном секрете. Кроме того, существует дополнительный ядерный рецептор, обычно называемый рецептором желчных кислот (BAR) или фарнезоидным рецептором (FXR), который, по-видимому, подавляется у пациентов с известным PFIC1, что приводит к дальнейшей дисрегуляции механизмов секреции желчи. Наконец, было обнаружено, что ген ATR8B1 наиболее высоко экспрессируется в тонкой кишке и что дефекты в гене приводят к аномальному энтерогепатическому циклу желчных солей. Предстоит провести еще много исследований, чтобы полностью понять вариабельность проявлений у пациентов с этим спектром заболеваний. Однако, исходя из нашего нынешнего понимания, они, по-видимому, связаны с тяжестью генетических изменений, которые присутствуют на уровне ДНК.[2]

ПФИК2

PFIC2, вызванный мутациями в гене ABCB11 и расположенный на хромосоме 2, кодирует насос экспорта желчных солей (BSEP). Как и звучит, этот белок отвечает за экспорт желчных солей в желчную жидкость. Этот дефект имеет двойной эффект, так как препятствует адекватной концентрации желчных солей в желчи и вызывает накопление желчных солей в гепатоцитах. Это приводит к перегрузке гепатоцеллюлярной системы, что в конечном итоге приводит к разрушению и архитектурному повреждению печени. Как обсуждалось ранее, существует континуум генотипических и фенотипических проявлений среди этого варианта, однако документально подтвержденная связь не установлена. Литература, однако, демонстрирует, что в зависимости от типа мутации, будь то вставка, делеция, миссенс или сплайсинг, последующие эффекты, как правило, отражают тяжесть и то, имеет ли место полный отказ в производстве этих экспортных белков по сравнению со снижением экспрессии и/или снижением функции.[2]

ПФИК3

PFIC3 возникает из-за дефектного гена ABCB4, расположенного на хромосоме 7. Этот ген кодирует белок-транслокатор, участвующий в экскреции фосфатидилхолина. Считается, что эти пациенты имеют длительное воздействие гидрофобных желчных солей, поскольку существует недостаток фосфолипидов, что приводит к гепатоцеллюлярному повреждению. Большинство этих дефектных генов приводят к укорочению белка. Исследование, проведенное с участием 50 пациентов, у которых был обнаружен PFIC3, показало, что около трети протестированных пациентов не

имели обнаруженных MDR3 Р-гликопротеинов в печени, что, вероятно, связано с быстрым разрушением преждевременно сформированного белка из раннего стоп-кодона в генетической последовательности. В настоящее время новые исследования обнаруживают, что эти дефекты MDR3, подобные PFIC1 и 2, отражают спектр, к которому относится этот вариант, и могут быть даже связаны с другими состояниями, такими как идиопатический цирроз печени у взрослых, лекарственный холестаз и транзиторный неонатальный холестаз.[2]

Лечение

Существует множество методов лечения, которые включают в себя как медикаментозные, так и хирургические вмешательства. Лечение первой линии, доступным для всех трех вариантов ПФК, является медикаментозное лечение урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). Эта вторичная желчная кислота имеет множество преимуществ, включая обращение вспять гепатотоксичности из-за накопления желчных кислот, повышение целостности митохондрий и снижение степени присутствующего холестаза. Дополнительные агенты, такие как холестирамин, смола, связывающая желчные кислоты, могут быть использованы для лечения зуда, связанного с PFIC. Считается, что рифампицин работает через механизмы, связанные с FXR, для повышения регуляции специфических ферментов детоксикации. Фенобарбитал уже давно используется в лечении гипербилирубинемии новорожденных благодаря его способности индуцировать ферменты CYP. Наконец, существуют и другие лекарства, такие как антигистаминные препараты, стероиды, противорвотные средства, которые используются для облегчения симптомов.[2]

Еще одна процедура, которой в ближайшие годы может стать уделяться больше внимания, — это шунтирование подвздошной кишки. При этом типе процедуры дистальные 15% тонкой кишки обходятся через анастомоз с толстой кишкой, которая является областью, где происходит большая часть энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Часто используется у пациентов, у которых ранее была холецистэктомия, его долгосрочная эффективность до сих пор неизвестна, и пациенты, по-видимому, имеют повторяющиеся симптомы, часто в течение первого года после этой операции.[2]

Прогноз

У большинства пациентов с ПФИК к зрелому возрасту развивается терминальная стадия заболевания печени со значительным фиброзом. Учитывая прогрессирующий характер этого состояния, если пациенты не

подвергаются трансплантации печени, с ним связана высокая заболеваемость и смертность.[2]

Осложнения

Большинство осложнений связано с последствиями портальной гипертензии. Варикозное расширение вен пищевода и желудка, приводящее к кровоизлиянию большого объема, асцит, геморрой и печеночная энцефалопатия – это лишь некоторые из осложнений, которые могут возникнуть. В дополнение к вышеперечисленным осложнениям, терминальная стадия заболевания печени сама по себе является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, и пациенты с этим состоянием, у которых заболевание прогрессировало до цирроза, подвергаются повышенному риску развития злокачественных новообразований. Пациенты с PFIC2, по-видимому, подвержены риску злокачественного новообразования независимо от риска, связанного с циррозом печени.[2]

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТИРОЗИНЕМИЯ 1 ТИПА

Наследственная тирозинемия I типа (НТ-1) – аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, вызванное дефицитом фумарата ацетоацетоуксусной кислоты гидролазы. Катаболизм тирозина у пациента блокируется, и накапливаются токсические метаболиты, что приводит к тяжелому поражению печени, дисфункции почечных канальцев и неврологическому кризу, а также повышается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.[3]

Этиология

Этиология и патогенез наследственной тирозинемии I типа позволяют предположить, что тирозин, продуцируемый синтезом фенилаланина и разложением пищи или белка, может быть катализирован рядом ферментов и, в конечном итоге, катализирован в фумарат и ацетоуксусную кислоту, которые участвуют в метаболизме сахара и жирных кислот. Дефект фумароацетоацетатгидролазы, терминального фермента в метаболическом пути тирозина, непосредственно приводит к затруднению распада фумароацетоацетолевой кислоты, метаболита тирозина, и накоплению фумароацетоуксусной кислоты и ее предшественника малеоацетоацетата, которые затем выводятся в сукцинилацетоацетат, который далее метаболизируется до сукцинилацетона. Фумарат ацетоацетоуксусная кислота и сукцинилацетон могут индуцировать гепатоцеллюлярную карциному. Сукцинилацетон может вызвать повреждение печени и нарушение функции канальцев. Сукцинилацетон может конкурентно ингибировать активность δ -аминолевулинатдегидразы и ингибировать дегидратацию и конденсацию δ -амино- γ -кетолевулиновой кислоты с образованием порфириногена, что приводит к снижению синтеза гема и острым прерывистым порфириноподобным изменениям. Фумарат ацетоацетат и сукцинилацетон могут ингибировать активность метионин-S-аденозилтрансферазы и 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, что приводит к вторичной гиперметионинемии и дальнейшему повышению уровня тирозина.[3]

Клинические проявления

НТ-1 чаще встречается в неонатальном и младенческом возрасте, основными клиническими проявлениями которого являются прогрессирующее поражение печени, дисфункция почечных канальцев и острые интермиттирующие нейропсихиатрические симптомы, подобные порфирии. По возрасту начала и клиническим проявлениям заболевание делится на острый, подострый и хронический типы. Острые дети обычно развиваются в течение 2 месяцев после рождения, с острой печеночной недостаточностью в

качестве основного проявления, а типичные клинические проявления включают нарушение свертываемости крови, желтуху, анемию, гипогликемию, асцит, гепатоспленомегалию и цирроз печени и др., а некоторые дети могут сопровождаться гиперинсулинемией, болезнь быстро прогрессирует. Подострый тип у детей развивается через 2-6 месяцев после рождения, причем клинические проявления схожи с таковыми при остром типе, и может наблюдаться задержка роста, гипофосфатемический рахит и т.д., причем заболевание быстро прогрессирует. У хронических детей заболевание начинается после 6-месячного возраста, заболевание прогрессирует относительно медленно, могут быть разной степени поражения печени, цирроз печени, дисфункция почечных канальцев и нервно-психические симптомы более значительны, чем два других типа, проявляются как синдром Фанкони, почечный канальцевый ацидоз, гипофосфатемический рахит и т.д., могут неоднократно возникать с измененным психическим статусом, болью в животе, вздутием живота, рвотой, мышечной слабостью, параличом дыхательных мышц и другими основными проявлениями острого перемежающегося порфириподобного неврологического криза, каждый раз длящегося 1~7 дней, тяжелого может быть опасным для жизни. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у детей со всеми типами значительно повышен, а возраст гепатоцеллюлярной карциномы значительно раньше, чем у населения в целом, а вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы в возрасте после 2 лет составляет около 40% для нелеченных детей, которые выживают при острой печеночной недостаточности на ранней стадии. У некоторых пациентов может наблюдаться гипертрофическая кардиомиопатия. [3]

Общий прогноз у нелеченных детей с НТ-1 неблагоприятный, а 2-летняя выживаемость детей с острым течением составляет всего 29%, а основными причинами смерти являются острая печеночная недостаточность и рецидивирующие кровотечения. 2-летняя выживаемость детей с подострой формой составляет около 74%, а 5-летняя выживаемость – около 30%, а основными причинами смерти являются гепатоцеллюлярная карцинома и печеночная недостаточность. Прогрессирование заболевания происходит относительно медленно, с 2-летней выживаемостью около 96% и 5-летней выживаемостью около 60%, а основными причинами смерти являются гепатоцеллюлярная карцинома и неврологический криз. [3]

Диагноз НТ-1 в основном основывается на результатах клинических проявлений, биохимического тестирования и анализа генных мутаций. Диагноз обычно подтверждается типичными биохимическими изменениями (повышенный уровень СА в крови и моче с повышенным уровнем тирозина, метионина и фенилаланина в крови), при этом повышенный уровень СА в

крови и/или моче является наиболее важной биохимической диагностической основой. Тем не менее, были сообщения о случаях НТ-1 без повышения SA и стойкого повышения SA из-за дефицита изомеразы MAA (мутация *GSTZ1*, а не мутация *FAH*) без клинических симптомов, подобных НТ-1.

Молекулярно-генетическое тестирование на биаллельные мутации при ЛАГ может быть использовано в качестве золотого стандарта диагностики.[3]

Лечение

До 20-х годов 90-го века основной схемой лечения НТ-1 было ограничение потребления тирозина и его предшественника фенилаланина в рационе, но поскольку фенилаланин находится в конце пути метаболизма тирозина, трудно эффективно снизить выработку токсичных промежуточных метаболитов, ограничивая потребление тирозина и фенилаланина, поэтому эффект одной только диеты не является хорошим, и она не может эффективно улучшить повреждение печени, почек и нервной системы и снизить заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой.[3]

Принцип диетотерапии заключается в поддержании уровня аминокислот в крови в соответствующем диапазоне путем ограничения потребления натурального белка и в то же время дополнения смесей без тирозина и фенилаланина для специальных медицинских целей для удовлетворения потребностей в росте и развитии пациентов и обмена веществ в организме. Рекомендуются, чтобы идеальный диапазон контроля тирозина в крови составлял 200 ~ 400 мкмоль/л или 200 ~ 600 мкмоль/л, а фенилаланин в крови должен поддерживаться в нормальном диапазоне. Общая потребность пациентов в белке рассчитывается в соответствии с возрастом и весом, и 75% ~ 80% белка должно быть получено из свободных аминокислот в смесях питания для специальных медицинских целей. Из-за низкой биодоступности свободных аминокислот ежедневное потребление белка должно быть на 25% выше, чем рекомендуемое потребление питательных веществ с пищей для того же возраста.[3]

Лечение нитизином

В 1992 году было обнаружено, что нитизинон может блокировать проксимальный путь метаболизма тирозина, ингибируя активность 4HPPD, эффективно снижая продукцию FAA, MAA и SA и быстро обращая вспять клинические симптомы у пациентов с НТ-1. Введение нитизинона в качестве специфического препарата в терапию НТ-1 изменило клиническое течение заболевания. Однако в связи с тем, что нитизинон может в дальнейшем привести к повышению концентрации тирозина в организме, необходимо сочетать диету с низким содержанием тирозина для предотвращения

помутнения роговицы, ладонно-подошвенного кератоза и других подобных симптомов наследственной тирозинемии II типа, вызванной накоплением тирозина.[3]

Обычная начальная доза нитизинона составляет $1,0 \text{ мг/кг}^{-1} \cdot \text{д}^{-1}$, разделенный на две дозы, максимальная доза составляет $2,0 \text{ мг/кг}^{-1} \cdot \text{д}^{-1}$, который обычно используется для начального лечения пациентов с острой тяжелой печеночной недостаточностью, с последующим контролем концентрации нитизинона в крови для коррекции дозы. При условии поддержания гематурии SA в нормальном диапазоне, концентрацию в крови можно эффективно контролировать, контролируя концентрацию в крови на уровне $40\sim 60 \text{ мкмоль/л}$. Из-за длительного периода полувыведения нитизинона детей старшего возраста можно перевести на однократную суточную дозу для улучшения приверженности лечению.[3]

СИНДРОМ АЛАЖИЛЛЯ

Синдром Алажилля (ALGS) – мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание с самыми разнообразными клиническими проявлениями. Она также известна как артериопечепатическая дисплазия, синдром Алагилла-Уотсона, синдром Уотсона-Миллера или синдромальная недостаточность желчных протоков. Клинические проявления варьируются, даже в пределах одной семьи, и обычно включают печеночные (холестаз, характеризующийся нехваткой желчных протоков при биопсии печени), сердечные (в первую очередь с вовлечением легочных артерий), скелетные (позвонки-бабочки), офтальмологические (задний эмбриотоксон) и лицевые аномалии. Синдром Алажиля может варьироваться от субклинической картины до угрожающего жизни состояния, с уровнем смертности до 10%. В этом упражнении рассматривается оценка и лечение синдрома Алажиля и подчеркивается роль межпрофессиональной команды в оценке и лечении пациентов с этим заболеванием.[4]

Этиология

Синдром Алажиля имеет широкий спектр пенетрантности. Сигнальные пути Notch играют центральную роль в патофизиологии синдрома Алажиля, обычно вызванного делецией или дупликацией в одном гене. Варианты лиганда JAG 1 Notch (хромосома 20p12.2), который кодирует белковые лиганды для рецептора NOTCH2 (хромосома 1p11-p12), составляют от 94 до 96% случаев синдрома Алажиля, в то время как варианты в NOTCH2 вызывают от 1% до 2%. Потомство пациента с синдромом Алажиля имеет 50% шанс унаследовать генную мутацию, в то время как среди людей, страдающих синдромом Алажиля, мутация *de novo* встречается у 50-70% людей. Корреляции между конкретной мутацией и экспрессированным фенотипом обнаружено не было.[4]

Семь основных клинических признаков включают:

1. Пороки сердца: регистрируются более чем у 90% пациентов и включают периферический легочный стеноз (67%), тетраду Фалло (16%), дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, аортальный стеноз и коарктацию аорты.
2. Печеночные проявления: обычно проявляются холестазом, вызванным недостаточностью желчевыводящих путей, конъюгированной гипербилирубинемией, зудом, ксантомами, циррозом, которые могут привести к терминальной стадии заболевания печени в 15% случаев.
3. Почечные аномалии: характеризуются дисплазией почек, клубочковым мезангиолипидозом и почечным канальцевым ацидозом.

4. Скелетные аномалии: выявляются позвонки-бабочки, полупозвонки и/или патологические переломы длинных костей.
5. Офтальмологические проявления: могут возникать в том числе задний эмбриотоксин с выраженной линией Швальбе.
6. Дисморфобия: характеризуется выдающимся, широким лбом, глубоко посаженными глазами с умеренным гипертелоризмом, оттопыренными ушами, треугольным лицом с заостренным подбородком и широкой переносицей.
7. Сосудистые аномалии: при наличии часто связаны с нейроваскулярными аномалиями, такими как аневризмы, синдром Мойя-мойя, аномалии церебральных артерий, рено-сосудистые аномалии и синдром средней аорты.[4]

Синдром Алажиля диагностируется, когда у человека есть три из семи основных клинических признаков. Недостаточность желчных протоков при гистологии печени больше не считается обязательной для диагностики синдрома Алажиля, вместо него может быть использовано наличие холестаза. У лиц с больным родственником первой степени родства, которые не соответствуют полным клиническим критериям, но с наличием одного или нескольких клинических признаков, должен быть поставлен диагноз синдром Алажиля. У младенцев в возрасте до 6 месяцев может отсутствовать выраженная нехватка желчных протоков или даже пролиферация протоков, что может привести к ошибочному диагнозу атрезии желчевыводящих путей. Печеночные пробы показывают печеночную дисфункцию, которая проявляется повышением уровня прямого билирубина, сывороточных аминотрансфераз, сывороточных желчных кислот, холестерина, триглицеридов и гамма-глутамилтранспептидазы, а при повышении связана с худшими исходами. Может потребоваться проведение УЗИ печени, сканирование технеция 99m и биопсия печени. Анализ мочи может быть полезен для выявления почечного канальцевого ацидоза, исследование кала может указывать на недостаточность поджелудочной железы, оценка сердца с эхокардиограммой, рентген для оценки наличия позвонков-бабочек и других скелетных аномалий, офтальмологическое обследование, оценка развития, сосудистые исследования и генетическая консультация также могут помочь в диагностике.[4]

Клинический диагноз может быть подтвержден с помощью генетического тестирования путем обнаружения мутации с помощью анализа последовательности JAG1 или NOTCH2 на флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Для беременностей, подверженных риску синдрома Алажиля, может быть проведена пренатальная диагностика с молекулярно-

генетическим тестированием или преимплантационная генетическая диагностика; Еще одним полезным инструментом является ультразвуковое исследование плода, особенно эхокардиограмма плода может выявить значительный структурный дефект сердца.[4]

Лечение

Прогноз синдрома Алажиля и риск летального исхода варьируются в зависимости от различий в поражении органов и степени тяжести. Тяжелые заболевания сердца или печени вызывают раннюю смертность, в отличие от сосудистых катастроф, которые приводят к более поздней смерти. Лечение требует междисциплинарного подхода, в зависимости от результатов каждого пациента. При заболеваниях печени лечение в основном поддерживающее, пытаясь облегчить сильный зуд и ксантомы с помощью средств, помогающих при холестазах (урсодезоксихолевая кислота, налтрексон, рифампицин, колесевелам и холестирамин). Хирургическое частичное внутреннее билиарное отведение и исключение подвздошной кишки также использовались для этой цели, не предотвращая прогрессирование заболевания печени. Несмотря на то, что процедура Касаи (портоэнтеростомия) используется у пациента с атрезией желчевыводящих путей, эта процедура не приносит пользы детям с синдромом Алажиля и может ухудшить исход. Трансплантация печени при терминальной стадии заболевания печени имеет 80% пятилетнюю выживаемость, улучшая функцию печени и догоняя рост.[4]

ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

Дефицит альфа-1-антитрипсина (AATD) является редким наследственным заболеванием, характеризующимся снижением в плазме крови альфа-1-антитрипсина (AAT), гликопротеина ингибитора серин-протеазы 52 кДа, кодируемого геном *SERPINA1*, расположенного на хромосоме 14, синтезируемого и секретируемого в основном гепатоцитами (и в меньшей степени моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками легочной артерии). Основной функцией AAT является защита легких от повреждений, вызванных протеолитическими ферментами, такими как нейтрофильная эластаза (NE), катепсин G и протеиназа 3, высвобождаемые активированными нейтрофилами во время воспалительных или инфекционных процессов. Нейтрализуя избыток протеаз, AAT помогает предотвратить чрезмерную деградацию эластина и коллагена внутривенно в соединительной ткани легких. [5]

В локусе *SERPINA500* описано более 1 мутаций. Наиболее частыми вариантами дефицита являются аллели Z (Glu342Lys) и S (Glu264Val), в то время как дикий тип называется аллелем M. Наличие аллеля Z приводит к неправильному сворачиванию и полимеризации AAT, что приводит к его накоплению (около 70% всей вырабатываемой AAT) в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) гепатоцитов, что может привести к хроническим заболеваниям печени (фиброз, цирроз и рак печени). Аутофагия играет роль в частичной деградации этих полимеров, приводя к образованию тел включения, которые могут быть идентифицированы с помощью положительного кислотно-шиффовского окрашивания и диастазной резистентности, уникальной характеристики заболевания. Примерно 15% AAT высвобождается в кровоток в полимерной форме, в то время как еще 15% секретируется в функциональном состоянии, хотя и со значительно сниженной способностью ингибировать НЭ. Мутации, способствующие упорядоченной полимеризации белка, такие как аллель Z, могут вызвать реакцию перегрузки ER, реакцию, которая включает передачу сигналов кальций-зависимого ядерного фактора (NF)-κB и вызывает провоспалительную реакцию. [5]

S-мутация действительно образует полимеры, но с меньшей скоростью, чем Z-мутация, что приводит к снижению удержания гепатоцитов и отсутствию заболеваний печени. Несмотря на то, что неправильно свернутый S-белок выводится через систему деградации белка, ассоциированную с ER, и развернутый белковый ответ, а также путем аутофагии, определенный процент правильно сворачивается и секретируется в кровоток, что приводит к промежуточным уровням в плазме. [5]

Как следствие этих мутаций, у людей с ААТД может наблюдаться снижение уровня ААТ в кровотоке и тканях (особенно в легких), что приводит к снижению способности ингибировать НЭ, делая легкие восприимчивыми к протеазам и увеличивая риск эмфиземы, хронического бронхита, бронхоэктазов и бронхиальной астмы. Воздействие курения, пыли и загрязнения окружающей среды на рабочем месте может усугубить эти риски. 1, 2 Другие состояния, которые могут быть связаны с ААТД, включают нейтрофильный панникулит и гранулематозный полиангиит, хотя они встречаются гораздо реже. [5]

Помимо антипротеазной активности, ААТ обладает противовоспалительными и иммунорегуляторными свойствами. ААТД все чаще признается воспалительным заболеванием, при котором нейтрофилы играют решающую роль в ассоциированном воспалении. Несколько исследований показали, что пациенты с ААТД имеют значительно большее количество нейтрофилов в легких, чем здоровые люди, что, вместе с низким уровнем ААТ, может способствовать повреждению легких, наблюдаемому у некоторых пациентов. [5]

Диагностика

Процесс тестирования ААТД должен начинаться с оценки уровня ААТ в сыворотке крови, измеренного с помощью нефелометрии, у тех лиц, которые соответствуют критериям. Кроме того, крайне важно оценить уровень С-реактивного белка, так как ААТ может потенциально повышаться во время инфекции или воспаления. Уровень сыворотки крови, равный или превышающий 1,1 г/литр, и уровень С-реактивного белка в пределах нормы означают нормальный статус ААТ. И наоборот, если уровень в сыворотке крови составляет менее 1,1 г на литр или возникают серьезные клинические проблемы, рекомендуется запросить фенотипирование или генотипирование в специализированной лаборатории. В тех случаях, когда результаты неубедительны, следует провести секвенирование генов. В любом случае, рекомендуется направлять пациентов в центр, специализирующийся на ААТД, для дальнейшего обследования. Некоторые рекомендации предполагают одновременную оценку уровней ААТ и генотипирование для достижения оптимальных результатов. [5]

Прогноз

На прогноз ААТД сильно влияют респираторные заболевания. Наиболее распространенной формой респираторного заболевания является эмфизема с ранним началом, которая поражает 58–72% пациентов. Важно отметить, что курение может значительно усугубить заболевание легких и является основным фактором риска развития быстро прогрессирующей ХОБЛ у лиц с

ААТД. Эпидемиологические исследования убедительно доказали, что люди с ААТД, которые продолжают курить, подвергаются более высокому риску развития эмфиземы, повышенной обструкции воздушного потока, более низкой диффузионной способности окиси углерода (DLCO) и повышенной выработки мокроты. Кроме того, нынешние курильщики имеют гораздо более высокую ежегодную потерю функции легких, чем те, кто никогда не курил или бросил курить. Недавнее исследование показало, что пациенты с PISZ были менее восприимчивы к сигаретному дыму, чем пациенты с PIZZ. Многофакторный анализ показал, что пациенты с PISZ реже страдали эмфиземой и имели лучшую выживаемость, чем пациенты с PIZZ, при одинаковом уровне воздействия дыма. Однако снижение функции легких существенно не отличалось. [5]

Лечение

Единственным одобренным фармакологическим лечением ААТД является внутривенная аугментационная терапия. Это включает в себя инфузацию очищенной плазмы ААТ, полученной от здоровых людей, пациентам с ААТД. Эта терапия направлена на защиту легких от повреждающего воздействия неконтролируемой нейтрофильной эластазы, которая может замедлить прогрессирование эмфиземы. [5]