

Гепатопанкреатичний синдром: фокус на муковісцидоз

Н. Б. Губергриц¹, О. В. Цис², Н. В. Бєляєва^{1,3}

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Медичний центр «Інститут клінічної медицини», Київ, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: муковісцидоз, ураження печінки при муковісцидозі, цироз печінки, літогенез, портальна гіпертензія, урсодезоксихолева кислота, трансплантація печінки

Про ураження підшлункової залози при муковісцидозі (МВ) відомо багато [3, 43], а ось ураження печінки значно менше відоме практичним лікарям, тому в цій статті ми вирішили зосередитися саме на ураженні печінки при МВ (УПМВ).

УПМВ посідає третє місце серед основних причин смертності у пацієнтів із МВ. Хоча більшість пацієнтів із УПМВ є педіатричними пацієнтами, останні дослідження свідчать про наявність «другої хвилі» ураження печінки у дорослому віці. Чітких рекомендацій щодо діагностики УПМВ не існує. Можливості лікування УПМВ залишаються обмеженими, і хоча широко застосовується урсодезоксихолева кислота (УДХК), її довгострокові ефекти, як і раніше, не зрозумілі. Тим, у кого розвивається печінкова недостатність або кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу/шлунка, може допомогти трансплантація печінки або як самостійний метод, або у поєднанні з трансплантацією легень [28].

МВ є найбільш поширеним автосомно-рецесивним генетичним захворюванням у людей європеїдної раси [12, 56], а також одним з найтяжчих і таких, що призводять до смерті [17, 37, 61]. МВ пов'язаний із мутацією в гені, що кодує білок CF трансмембранного регулятора провідності (CFTR) на хромосомі 7 [56]. З розвитком медичної науки тривалість життя пацієнтів із МВ збільшилася з 16 років у 1970 році до 47,7 року у 2016 році [15]. З огляду на таке збільшення тривалості життя позалегеневі прояви, пов'язані з МВ, виявляються дедалі частіше. Хоча основною причиною смерті пацієнтів з МВ, як і раніше, є ускладнення легеневої патології, за якими йдуть ускладнення трансплантації легень, патологія печінки та підшлункової залози була визначена як третя за частотою та значна позалегенева причина смерті цих пацієнтів [15]. У сучасну епоху лікування МВ поширеність УПМВ у таких пацієнтів наближається до 40% [4, 13] і становить від 2 до 5% загальної смертності від МВ [8, 33, 40, 50].

УПМВ добре описано у пацієнтів дитячого віку, а дослідження показують, що у більшості пацієнтів ознаки УПМВ проявляються до статевого

дозрівання [13, 38]. Велике ретроспективне дослідження Р. У. Boelle et al. [6], у якому оцінювалися 3328 пацієнтів з МВ, що народилися після 1985 року, показало, що частота УПМВ підвищувалася приблизно на 1% щороку після 5 років і досягала 10% до 30 років. Фактори ризику, виявлені в цьому дослідженні, включали чоловічу стать, гомозиготність *CFTR* F508del і наявність в анамнезі меконієвого ілеуса [6]. Зі збільшенням тривалості життя все більшу частку пацієнтів з МВ становлять дорослі особи старші за 18 років (52% у 2016 році порівняно з 29% у 1986 році) [15]. Недавнє дослідження, проведене в Клінічному центрі Національних інститутів здоров'я США за участю когорти дорослих пацієнтів, які спостерігалися протягом 24,5 року, показало, що у пацієнтів, які не мали ознак УПМВ у дитинстві, воно розвивається в середньому у 37-річному віці [37].

Патогенез

Ген *CFTR* кодує білок, який знаходиться на апікальній поверхні холангіоцитів та епітелію жовчного міхура (рис. 1) [10, 12]. Білок *CFTR* відповідає за регуляцію вмісту рідини та електролітів у жовчі шляхом збільшення апікальної секреції хлоридів жовчі для створення трансмембранного градієнта Cl^- , який потім може бути використаний для збільшення незалежного від жовчних кислот потоку жовчі через Cl^-/HCO_3^- -канал разом з пасивним рухом води [12, 36]. Це призводить до підвищення плинності жовчі, а також її олужнення. Таким чином, мутації в гені *CFTR* можуть призвести до порушення секреції Cl^- і, отже, до утворення в'язкої жовчі зі зниженою плинністю та лужністю [36, 60]. Хоча механізм розвитку цирозу печінки при МВ досі не зрозумілий, вважається, що саме ці зміни можуть призвести до застою жовчі, що сприяє процесу накопичення токсичних жовчних кислот і посиленню активності інфекційних агентів. Так, біопсія печінки у ранні терміни у педіатричних пацієнтів показала закупорку холангіоцитів слизом [14]. Ці зміни можуть призвести до перидуктального запалення, пошкодження холангіоцитів, проліферації жовчних проток та перипортального фіброзу (рис. 2А) [36]. З цієї причини УПМВ

зазвичай проявляється як холестатичне захворювання печінки з типовим, добре описаним ураженням печінки у вигляді біліарного цирозу, особливо у дитячій популяції та у пацієнтів з більш тяжкими мутаціями (рис. 2В) [12, 18]. На додаток до цих змін недавнє дослідження показало, що *CFTR* регулює залежну від Toll-подібних рецепторів 4 запальну відповідь шляхом інгібування активності клітинного гомолога онкогену саркоми Rous (*Src*), а мутації *CFTR* призводять до самоактивації *Src*, що, у свою чергу, веде до підвищення рівня запальних цитокінів та порушення епітеліального бар'єра [22, 33]. Це, зі свого боку, може сприяти транслокації бактерій у портальну циркуляцію, запаленню та фіброзу печінки [17, 24].

Крім біліарного цирозу, у багатьох пацієнтів із МВ може розвиватися стеатоз печінки (рис. 2С). Тривалий час стеатоз печінки у пацієнтів із МВ пов'язували з дефіцитом поживних речовин, зокрема незамінних жирних кислот [41]. Однак останнім часом стало відомо, що стеатоз у пацієнтів з МВ є багатофакторним явищем і його патогенез подібний до такого в загальній популяції (метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки — МАЖХП і алкоголь-асоційована хвороба печінки). Дослідження на основі анкетування, проведене у Великій Британії, показало, що 83% пацієнтів з МВ вживають алкоголь, причому 13% потрапляють у категорію надмірного вживання, хоча це менше, ніж у загальній популяції, де показник становить 23% [47]. Крім того, пацієнти з МВ не застраховані від ожиріння. Через нераціональність харчування, згідно з щорічним звітом Фонду боротьби з МВ за 2016 рік, середній показник індексу маси тіла (ІМТ) дорослих пацієнтів із МВ за останні 20 років збільшився на 3 кг/м². Серед дорослих пацієнтів 18,3% страждають на ожиріння з ІМТ понад 30 кг/м², причому більшість з них мають мутації МВ, відмінні від F508del [15]. Крім того, дослідження дорослих пацієнтів з МВ показало, що у них, особливо зі збільшенням віку, також розвиваються інші метаболічні фактори ризику, зазвичай пов'язані з МАЖХП, включно з цукровим діабетом або порушеною толерантністю до глюкози та гіпертригліцеридемією [25]. Залишається незрозумілим, чи сприяють ці метаболічні фактори ризику розвитку МАЖХП у пацієнтів з МВ так само, як у загальній популяції [50].

Хоча стеатоз печінки та вогнищевий біліарний цироз печінки часто бувають у пацієнтів дитячого віку з МВ, вогнищевий біліарний цироз печінки не є частотою знахідкою у дорослих пацієнтів з МВ. Результати кількох нещодавно проведених досліджень продемонстрували, що захворювання печінки та портальна гіпертензія, пов'язані з УПМВ, не повною мірою обумовлені розвитком фіброзу або цирозу, а нециротична портальна гіпертензія (НЦПГ) також відіграє певну роль. Дослідження показали, що тільки у 20–27% пацієнтів із МВ, які мають ознаки портальної гіпертензії, цироз був її основною причиною [30, 33]. Портальна гіпертензія у цих пацієнтів була обумовлена НЦПГ, спостерігалися ознаки портальної гіпертензії пресинусоїдального типу через облітеруючу венопатію з фіброзом у гілках ворітної вени, що повністю узгоджується з цим діагнозом [64].

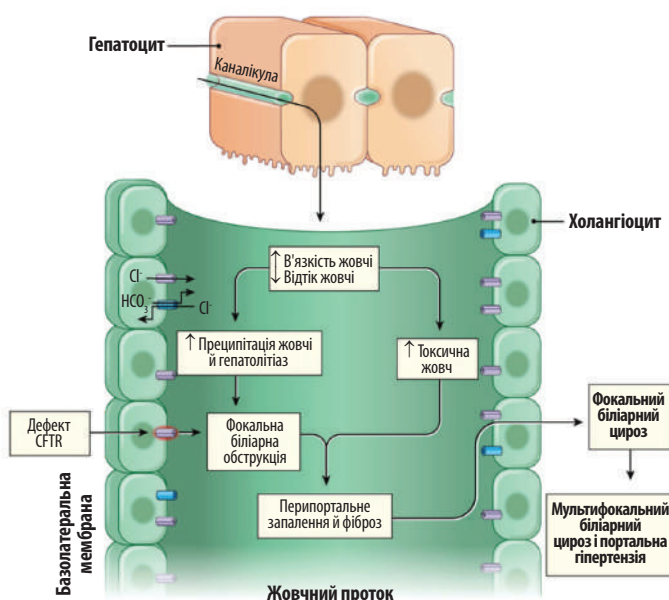


Рис. 1. Схема, що демонструє передбачуваний патогенез захворювань печінки, пов'язаних із МВ. Дефект функціонування трансмембранних регуляторів провідності при МВ (*CFTR*), що експресуються у внутрішньота позапечінкових холангіоцитах, викликає порушення секреції Cl^- через апікальну мембрану, що призводить до зниження потоку жовчі та збільшення її осадування. Далі виникає обструкція проток з наступним перипортальним запаленням, фіброзом та біліарним цирозом. Прогресування захворювання може виявлятися у вигляді мультифокального біліарного цирозу та портальної гіпертензії (за S. Sakiani et al., 2019 [57]).

Результати біопсії печінки, проведеної у пацієнтів з УПМВ, показали ознаки вузлової регенеративної гіперплазії, яка є різновидом НЦПГ та може бути пов'язана з рецидивуючими судинними й інфекційними ускладненнями, а також лікарсько-індукованим ускладненням печінки (рис. 2D) [37, 50].

Зрештою, ще одним значущим станом, що призводить до хронічного ураження печінки у пацієнтів з МВ, є літогенез унаслідок зміни складу жовчі та її застою. Це може призвести до стриктур жовчовивідних шляхів та склерозуючого холангіту, який, зі свого боку, може призвести до вторинного біліарного цирозу. Проспективне дослідження 27 пацієнтів з МВ, проведене за допомогою магнітно-резонансної холангіо-панкреатографії (МРХПГ), показало, що з 9 пацієнтів, які відповідали клінічним, біохімічним або ультразвукографічним критеріям захворювання печінки, усі 9 мали патологічні результати МРХПГ, причому у 5 були ознаки первинного склерозуючого холангіту (ПСХ), а в інших 4 — менш значуща біліарна патологія; у 9 пацієнтів, які не мали ознак захворювання печінки, також було знайдено патологічні зміни (5 — ПСХ та 4 — менш значуща біліарна патологія) [20]. Крім того, недавнє дослідження показало, що 19% пацієнтів із ПСХ мають мутації у *CFTR*, а 50% мають поліморфізми *CFTR* [63].

Клінічна картина та діагностика

Пацієнти з УПМВ можуть мати широкий спектр клінічних проявів: від безсимптомного та незначного

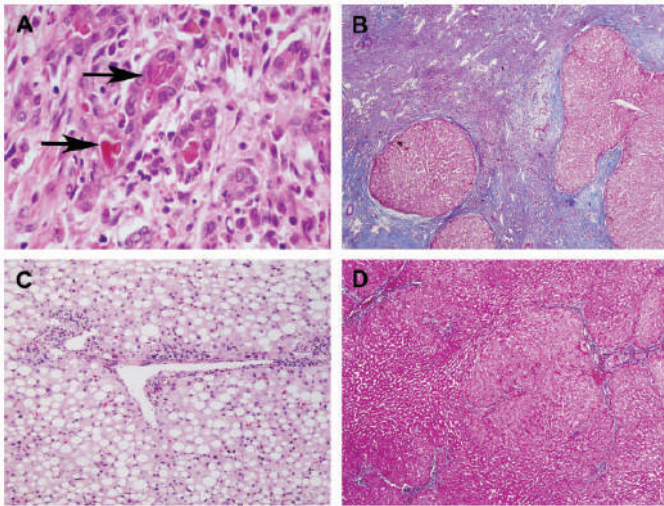


Рис. 2. Гістологічне дослідження печінки: (А) протокова реакція зі стазом жовчі, нейтрофільною інфільтрацією та грануляцією (зазначено стрілками); (В) вугнищеві циротичні зміни; (С) виражений панацінарний стеатоз; (D) вузлова регенеративна гіперплазія (за S. Sakiani et al., 2019 [57]).

підвищення рівня печінкових ферментів, стеатозу та гепатоспленомегалії до ознак декомпенсованого цирозу з портальною гіпертензією, асцитом та варикозною кровотечею. Хоча гепатомегалія та спленомегалія часто наявні у пацієнтів з УПМВ, традиційні фізикальні обстеження зазвичай неточні у виявленні невираженої гепато- та спленомегалії. Підвищені рівні печінкових ферментів також часто спостерігаються у пацієнтів з МВ, але самі собою вони не є визначальними в діагностиці УПМВ. Дослідження показали, що від 53% до 93% пацієнтів з МВ мають відхилення рівнів аспартатамінотрансферази (АсАТ) або аланінамінотрансферази (АлАТ), при цьому більше ніж третина пацієнтів мають відхилення рівня гамма-глутаміл-трансферази (ГГТ) до 21 року життя [33, 41, 65]. Крім того, часті відхилення у печінкових пробах можуть бути пов'язані з численними інфекціями та медикаментами, які приймають пацієнти з МВ. Велике дослідження з оцінки чутливості та специфічності порогових значень АлАТ, що використовуються на сьогодні у дитячих лікарнях для виявлення МАЖХП, вірусних гепатитів В і С, продемонструвало чутливість всього від 32% до 48% та специфічність 92% і 96% у хлопчиків та дівчаток відповідно [58]. Однак S. A. Woodruff et al. [65] показали, що АсАТ понад 1,5 значення верхньої межі норми (ВМН) або ГГТ понад 1,5×ВМН є інформативними предикторами захворювання печінки у пацієнтів з МВ, а F. A. Bode-wes et al. [5] продемонстрували сильну кореляцію між стійко підвищеним рівнем ГГТ та розвитком цирозу печінки протягом 2 років. Тому пацієнти із значним чи постійно підвищеним рівнем біохімічних показників печінки потребують подальшого обстеження для виявлення ознак УПМВ [28]. Пропонований алгоритм оцінки пацієнтів з УПМВ, які мають відхилення у печінкових пробах, наведений на рис. 3.

З розвитком та вдосконаленням методик візуалізації печінки незначні зміни, що виникають на ранніх стадіях УПМВ, стали легше ідентифікуватися.

Недавнє дослідження, у якому було запропоновано систему класифікації, засновану на короткому протоколі магнітно-резонансної томографії (МРТ) без розширених можливостей, продемонструвало чутливість 94,1% та специфічність 84,6% при диференціюванні УПМВ від контрольної групи, при цьому тяжкість захворювання значно відповідала цим результатам [54]. Це дослідження також показало, що показник співвідношення альбумін/білірубін краще, ніж показник Чайлда — П'ю, оцінює тяжкість захворювання печінки у цих пацієнтів.

Примітно, що в цьому дослідженні не було виявлено значних відмінностей у рівнях жиру в печінці у пацієнтів з МВ порівняно з контрольною групою, і це дозволяє припустити, що ці знахідки пов'язані з іншими характеристиками пацієнтів, як-от цукровий діабет в анамнезі або вплив лікарських препаратів. Статистично значущі відмінності між пацієнтами з МВ та контрольною групою були зазначені щодо перипортального жиру, перипортального рівня обміну речовин на дифузійно-зважених зображеннях, аномалій жовчних проток, неоднорідності паренхіми печінки, змін жовчного міхура, перипортального фіброзу [4].

Крім лабораторних маркерів та візуалізаційних методик, для діагностики УПМВ використовуються інші неінвазивні показники стану печінки. Серед них 2 лабораторні маркери — індекс співвідношення АсАТ та тромбоцитів (APRI) та маркер фіброзу FIB-4, які корелюють з наявністю УПМВ, діагностованого при подвійній біопсії печінки, з показниками площі під ROC-кривою помилок (AUROC) — 0,75 для APRI та 0,60 для FIB-4 [39]. Ще одним неінвазивним показником стану печінки, вивченим при УПМВ, є FibroScan. Тоді як граничні значення для УПМВ офіційно ще не встановлено, дослідження M. T. Kitson et al. [35] показало, що жорсткість печінки (ЖП), визначена за допомогою FibroScan, більше ніж 6,8 кПа мала чутливість 76% та специфічність 92% для виявлення УПМВ. Крім того, було показано, що ЖП безпосередньо корелює з тяжкістю УПМВ, що було вірогідніше, ніж APRI з AUROC, — 0,91 проти 0,78 відповідно [1]. Нещодавнє дослідження A. L. Gominon et al. [26] показало, що хоча середній показник ЖП прогресує на 0,23 кПа/рік у пацієнтів з МВ, у тих, у кого розвивається УПМВ, він прогресує набагато швидше (0,94 кПа/рік, $p=0,02$). Автори цього дослідження дійшли висновку, що на додаток до вихідного рівня ЖП для прогнозування розвитку УПМВ можна використовувати швидкість зміни ЖП. Враховуючи зростаючий обсяг літератури, присвяченої вивченню застосування VSTE у пацієнтів з МВ, можна припустити, що щорічне визначення ЖП як скринінговий інструмент у пацієнтів з МВ матиме неабияке клінічне значення.

У зв'язку з наявними труднощами в діагностиці УПМВ, які можуть призвести до затримки початку лікування, пацієнти з МВ повинні проходити скринінг стану печінки зі щорічним фізикальним оглядом, визначенням печінкових ферментів (включно з ГГТ), спостереженням за зниженням кількості тромбоцитів та візуалізацією органів черевної



Рис. 3. Алгоритмічна оцінка УПМВ у пацієнтів з МВ та відхиленнями у печінкових пробах (за S. Sakiani et al., 2019 [57]).

порожнини. У пацієнтів із групи ризику рекомендується проводити неінвазивні вимірювання ступеня фіброзу, включно з VCTE та APRI [28].

Диференційна діагностика

З огляду на широкий спектр захворювань, що входять до переліку УПМВ, нині немає чіткого методу діагностики УПМВ. Біопсія печінки вважається золотим стандартом діагностики УПМВ, але її використання обмежене. У зв'язку з цим для діагностики УПМВ було запропоновано декілька діагностичних критеріїв. Найчастіше використовуються критерії, запропоновані D. Debray et al. [18] у 2011 році, які передбачають наявність як мінімум двох з таких ознак після виключення інших причин захворювання печінки: гепатомегалія або спленомегалія, відхилення показників печінкових проб (вище за ВМН як мінімум при 3 послідовних визначеннях протягом 12 місяців) або ультразвукові ознаки ураження печінки, при цьому біопсія печінки повинна проводитися за наявності будь-яких сумнівів. Ще один широко використовуваний діагностичний підхід був запропонований Фондом боротьби з МВ: запропоновано класифікувати УПМВ як (1) пов'язане з МВ захворювання печінки з клінічними, візуалізаційними, гістологічними або лапароскопічними ознаками цирозу чи портальної гіпертензії; (2) ураження печінки без цирозу, що включає принаймні одну з таких ознак: постійне або періодичне підвищення рівня АсАТ, АлАТ, ГГТ не менше 2×ВМН, стеатоз або фіброз при гістологічному дослідженні, холангіопатія за даними

візуалізації або результати ультразвукового дослідження (УЗД), не відповідні цирозу, або (3) наявність радіологічних чи біохімічних ознак захворювання печінки на доклінічному етапі до фізикального обстеження [23]. Відносно нещодавно були запропоновані нові діагностичні критерії, засновані на результатах продовженого дослідження, проведеного в Національних інститутах здоров'я США (НИН), у якому поряд із раніше запропонованими критеріями використовувалися неінвазивні маркери печінки, як-от еластографія, APRI і FIB-4 [37]. Було показано, що наведені критерії здатні виявити більше випадків УПМВ порівняно із запропонованими раніше D. Debray et al. (47% проти 22% відповідно), що пов'язано з недооцінкою у попередніх дослідженнях поширеності наявного захворювання. У дослідженні (неопубліковані дані), у якому оцінювалася когорта з 62 пацієнтів з МВ, порівнювали старі критерії (D. Debray) та нові критерії (НИН), і були отримані такі результати: 25,8% та 43,5% пацієнтів відповідали критеріям УПМВ відповідно.

Однак клінічне значення цієї вищої частоти виявлення ще належить визначити. У табл. 1 описані особливості цих діагностичних критеріїв.

Крім різноманітних проявів УПМВ, пацієнти з МВ схильні до ризику інших варіантів хронічної патології печінки. Тому пацієнтів з МВ, у яких спостерігаються відхилення показників печінкових ферментів або патологічні ознаки при візуалізації печінки, слід обстежити щодо інших причин хронічного захворювання

Таблиця 1. Діагностичні критерії УПМВ

	Критерії D. Debray	Критерії NIH	Класифікація Фонду боротьби з МВ
Будь-який із:		Радіологічне підтвердження дифузного захворювання печінки, цирозу чи портальної гіпертензії	Ознаки цирозу або портальної гіпертензії, засновані на будь-якому з таких: <ul style="list-style-type: none"> • фізикальне обстеження • візуалізація • гістологічне дослідження • лапароскопія
	Результати біопсії печінки, типові для УПМВ	Біопсія печінки, типова для УПМВ (виконана з будь-якої причини)	
Хоча б два із:	Гепатомегалія або спленомегалія при фізикальному обстеженні, підтвержені УЗД	Гепатомегалія або спленомегалія під час візуалізації	Залучення печінки без цирозу з хоча б однією ознакою з таких: <ul style="list-style-type: none"> • персистуюче/періодичне підвищення рівня АсАТ, АЛАТ, ГГТ понад 2×ВМН • стеатоз/фіброз при гістологічному дослідженні • холангіопатія при візуалізації • ультразвукові ознаки, відмінні від цирозу
	Підвищення рівня АЛАТ, АсАТ або ГГТ вище за 3×ВМН при послідовному визначенні протягом 12 місяців	Хоча б 2 постійно підвищені рівні АЛАТ, АсАТ, ГГТ або лужної фосфатази понад 2 роки	
	Ультразвукові ознаки УПМВ або портальної гіпертензії		
		Постійно ненормальні показники APRI, FIB-4 або співвідношення АЛАТ/АсАТ	
		Ненормальні показники FibroScan при будь-якому дослідженні	
			Доклінічні ознаки без обстеження, радіологічні чи біохімічні ознаки захворювання печінки

печінки. Оскільки УПМВ найчастіше проявляється переважно холестатичним захворюванням печінки, необхідно виключити такі захворювання, як ПСХ та первинний біліарний холангіт (ПБХ). Крім того, пацієнти повинні бути обстежені на наявність захворювань жовчовивідних шляхів, як-от холедохолітиаз та захворювання, пов'язані з обструктивним процесом; таким пацієнтам може бути показана МРХПГ/МРТ. Лікарське ураження печінки — ще одна важлива етіологічна причина захворювань печінки у цих пацієнтів, яка часто призводить до періодичного чи постійного підвищення функціональних печінкових проб. До таких препаратів належать антибіотики, які добре відомі як фактори лікарсько-індукованого пошкодження печінки, а також нещодавно розроблені препарати, що застосовуються для прямої модуляції білка CFTR, як-от івакафтор та лумакафтор. Ці нові препарати продемонстрували здатність викликати підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові до 3×ВМН у 25% пацієнтів [42]. Нарешті, всі пацієнти повинні бути обстежені на супутнє зловживання алкоголем (скринінгові опитувальники CAGE), вірусні гепатити А, В і С (серологічні маркери та/або полімеразна ланцюгова реакція), автоімунний гепатит (ANA, ASMA, анти-LKM та загальні імуноглобуліни), хворобу Вільсона (церулоплазмін), целіакію (антитіла до трансглутамінази та/або біопсія слизової оболонки дванадцятипалої кишки), дефіцит альфа-1-антитрипсину (рівень і фенотип А1АТ), а також метаболічні фактори ризику розвитку МАЖХП (цукровий діабет або порушена толерантність до глюкози, центральний тип ожиріння, артеріальна гіпертензія,

гіпертригліцеридемія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності) [51].

Лікування

Після встановлення діагнозу УПМВ цілі лікування полягають в усуненні наслідків, пов'язаних з кожним конкретним проявом (особливо з портальною гіпертензією), та у лікуванні, спрямованому на уповільнення прогресування хвороби. Усім пацієнтам з УПМВ необхідно кожні 3–6 місяців проводити моніторинг печінкових ферментів та маркерів, пов'язаних із синтетичною функцією печінки, включаючи коагулограму (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення) та альбумін [28].

Портальна гіпертензія. Діагностика та лікування портальної гіпертензії мають вирішальне значення з огляду на можливі тяжкі наслідки, пов'язані з кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу чи шлунка. Однак чітких рекомендацій про те, коли і як починати скринінг і як часто його проводити за МВ, не існує. У ретроспективному дослідженні, присвяченому епізодам шлунково-кишкових кровотеч у Лондонському центрі для пацієнтів з МВ, описано 18 пацієнтів з УПМВ, у яких спостерігалися шлунково-кишкові кровотечі, причому середній вік виникнення першої кровотечі становив 20 років (діапазон 9,7–30,9) [27]. Такий широкий віковий діапазон передбачає, що скринінг на портальну гіпертензію повинен проводитися відразу після встановлення діагнозу УПМВ, причому скринінг має бути щорічним [18].

Що стосується того, як слід проводити скринінг, то, хоча транс'югулярне вимірювання печінкового

портального тиску є на сьогодні золотим стандартом у виявленні та кількісній оцінці портальної гіпертензії, цей метод діагностики є інвазивним і не завжди доступним. Ба більше, вимірювання градієнта печінкового венозного тиску погано виявляє пресинусоїдальну портальну гіпертензію, яка часто є компонентом різних захворювань, що входять до спектра УПМВ. Незважаючи на те, що для уточнення та підтвердження цих даних ще потрібні додаткові дослідження, було показано, що кілька неінвазивних маркерів можуть передбачати наявність портальної гіпертензії та варикозного розширення вен стравоходу у пацієнтів з УПМВ. Наприклад, прогресуюче зниження рівня тромбоцитів при лонгitudному спостереженні корелює з наявністю і тяжкістю захворювання печінки та пов'язане з підвищеним ризиком смертності [37]. Кокранівський огляд, присвячений оцінці наявності варикозного розширення вен стравоходу у пацієнтів із захворюваннями печінки та портальною гіпертензією, спричиненими іншими патологіями, крім УПМВ, показав, що співвідношення кількості тромбоцитів та довжинника селезінки є більш точним предиктором, ніж будь-який з окремих показників у дорослих, тоді як інші дослідження припускають, що тільки кількість тромбоцитів може бути більш показовою в педіатричній популяції [11, 16]. У зв'язку з цим Британське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування рекомендує проводити скринінгову ендоскопію у пацієнтів з кількістю тромбоцитів менше за $120 \times 10^9/\text{л}$ [16, 32]. Оскільки ці рекомендації були засновані на дослідженнях щодо захворювань печінки, відмінних від УПМВ, необхідні додаткові дослідження для підтвердження цих результатів при УПМВ. Нарешті, результати комп'ютерної томографії, МРТ та УЗД, що вказують на портальну гіпертензію, як-от реканалізація пупкової вени та візуалізація варикозних вен, також дуже корисні для виявлення пацієнтів із портальною гіпертензією [51].

Після встановлення діагнозу портальної гіпертензії верхня ендоскопічна оцінка є методом вибору для визначення наявності варикозного розширення вен стравоходу та шлунка, а скринінг дозволяє виявити варикозне розширення вен до можливої кровотечі. У пацієнтів з варикозними вузлами високого ризику (тобто 2-го або 3-го ступеня) лігування краще, ніж застосування неселективних блокаторів бета-адренорецепторів, з огляду на підвищений ризик легеневих ускладнень у таких пацієнтів. Пацієнти з варикозним розширенням вен стравоходу можуть бути включені до спеціального протоколу, який складається з ендоскопічних маніпуляцій, які проводяться через регулярні проміжки часу до успішного усунення варикозних розширень [16, 33]. З урахуванням супутнього легеневого захворювання пацієнти з МВ схильні до підвищеного ризику при ендоскопічних процедурах і анестезії, ризик загальної анестезії повинен бути зважений щодо ризику кровотечі. На жаль, сьогодні не існує неінвазивного показника, який був би валідований для прогнозування користі від ендоскопічних процедур у пацієнтів з УПМВ, як у випадку рекомендацій Baveno VI для пацієнтів з цирозом іншої

етіології [46]. Однак неінвазивні показники, які розраховуються за інших причин портальної гіпертензії, можуть бути корисними для визначення пацієнтів, яким буде показаний ендоскопічний скринінг.

Пацієнтам, яким недостатньо лише медикаментозного лікування портальної гіпертензії та які мають варикозну кровотечу або інші ускладнення, як-от асцит, гіперспленізм та тяжка тромбоцитопенія, можуть допомогти транспечінкові портосистемні шунти (TIPS), створення хірургічних шунтів, спленектомія або часткова емболізація селезінки. Не існує чіткої думки про те, який із цих методів кращий, це зазвичай залежить від симптомів пацієнта, вихідної анатомії, досвіду лікарів клініки та можливості трансплантації. У дослідженні, проведеному I. Gooding et al. [27], з 38 епізодів варикозної кровотечі у пацієнтів з УПМВ 30 були купіровані ендоскопічно (лігування зондом Блекмора та/або склеротерапія, одному пацієнту знадобилася ін'єкція медичного клею для шлункових варикозно розширених вен), тоді як 2 пацієнтам знадобилися TIPS після невдалого ендоскопічного лікування та 1 пацієнту — хірургічне спленоренальне шунтування після невдалого ендоскопічного лікування. Слід зазначити, що це дослідження було проведено в 2005 році, і значна частина пацієнтів зазнала склеротерапії, а не лігування, яке на сьогодні є кращим варіантом лікування варикозного розширення вен стравоходу. Хоча декompresійні шунти не рекомендуються як первинна профілактика, вони зазвичай є кращим варіантом довгострокової профілактики повторних варикозних кровотеч із стравоходу та шлунка [45].

Лікарська терапія. На жаль, медикаментозні методи лікування, які дають змогу уповільнити прогресування або поліпшити перебіг УПМВ, досі відсутні.

Традиційно після встановлення діагнозу УПМВ пацієнти починають приймати УДХК. Хоча точний механізм її дії, як і раніше, викликає суперечки, УДХК є гідрофільною вторинною жовчною кислотою, яка підвищує плинність і змінює гідрофобність жовчі, а також надає цитопротекторну та антиапоптотичну дію [34, 53]. Більшість даних про застосування УДХК отримано при інших холестатичних захворюваннях печінки, як-от ПСХ та ПБХ, і хоча її ефективність при ПБХ добре доведена, її користь при ПСХ є спірною. Аналогічним чином, у нещодавньому кокранівському огляді, присвяченому пацієнтам з УПМВ, було виявлено, що дані на підтримку застосування УДХК дуже обмежені: переважно це низькоякісні дослідження з відсутністю інформації про довгострокові результати, як-от смерть або необхідність трансплантації печінки [9]. Крім того, у дослідженні P. Y. Voëlle et al. [6] УДХК не запобігала розвитку тяжкого УПМВ. З іншого боку, дослідження C. Van der Feen et al. [62] продемонструвало зниження ЖП, виміряної за допомогою транзитornoї еластографії, на 0,70 кПа/рік у пацієнтів з легкою формою захворювання печінки, але не у тих, хто страждає на цироз печінки, пов'язаний з МВ. Користь УДХК при УПМВ ще не доведена, але на сьогодні, з огляду на відсутність альтернативних методів лікування та загальну хорошу переносимість, особливо в низьких та середніх дозах, що

не перевищують 20 мг/кг/добу, більшість пацієнтів з діагнозом УПМВ все ж таки починають приймати цей препарат [13].

Нещодавно були схвалені нові препарати для лікування пацієнтів з МВ, спрямовані безпосередньо на білок CFTR, які демонструють перспективні результати щодо поліпшення функції легень [55]. До них належать івакафтор, модулятор CFTR, що поліпшує транспорт хлоридів через канали CFTR, який доступний з 2012 року, та лумакафтор, який застосовується у поєднанні з івакафтором та підвищує експресію білка CFTR на мембрані. Незважаючи на те, що ці препарати показують хороші результати при інших шлунково-кишкових ускладненнях, пов'язаних з МВ, їх вплив на розвиток та лікування УПМВ не було оцінено в жодному дослідженні [17, 31]. На жаль, специфічні методи лікування УПМВ ще відсутні, і в цій галузі, безумовно, необхідні подальші дослідження. Зараз проводиться клінічне дослідження II фази, у якому оцінюються різні схеми застосування Урсодіолу у пацієнтів з УПМВ (NCT00004315). Крім того, дослідження *in vitro* щодо інгібування Src за допомогою інгібітора кінази показали, що при застосуванні його в комбінації з івакафтором та лумакафтором секреція рідини холангіоцитами відновлюється до норми [21]. Проте клінічні дослідження на цьому етапі ще не проводилися.

Харчування є ключовим елементом ведення пацієнтів з МВ та пов'язане з поліпшенням функції легень і виживаністю дітей з МВ [7]. Мальнутриція при МВ є багатофакторною, включно з недостатністю підшлункової залози, а УПМВ може призвести до мальабсорбції жирів і жиророзчинних вітамінів. Виражена мальнутриція сама собою може сприяти стеатозу печінки, що входить до спектра УПМВ. Тому у таких пацієнтів важливо проводити скринінг та поповнювати запаси жиророзчинних вітамінів. Пацієнти також часто потребують підвищеного споживання калорій (110–200% від рівня загальної популяції) поряд з дотриманням високожирової дієти для досягнення цільових показників у харчуванні [7]. Пацієнтам із недостатністю підшлункової залози необхідна замісна ферментна терапія [7]. На жаль, поки що не доведено, що медикаментозне лікування УПМВ поліпшує нутритивні показники у таких пацієнтів. Однак трансплантація печінки у пацієнтів з УПМВ дозволяла зберегти нутритивний статус. В одному з досліджень було показано незначне підвищення середнього ІМТ через 5 років після трансплантації порівняно з показником до трансплантації (19,6 проти 18,0 кг/м²), хоча різниця не була статистично значущою [19, 51].

Скринінг раку

Незважаючи на відсутність чітких даних про ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з УПМВ, якщо у них виявлено прогресуючий фіброз або цироз, їх слід включити до протоколу скринінгу на гепатоцелюлярну карциному з проведенням УЗД кожні 6 місяців відповідно до рекомендацій для цирозів іншої етіології.

Трансплантація

За даними Реєстру пацієнтів із МВ, до 2016 року 1642 пацієнтам із МВ було проведено трансплантацію

органів [15]. Трансплантація легень була найчастішим оперативним втручанням у таких пацієнтів. Пацієнтам з тяжкою портальною гіпертензією, зумовленою УПМВ, із запланованою трансплантацією легень ефективно допомагає одночасно проведена трансплантація печінки та легень [29]. На жаль, більшість досліджень, проведених протягом останнього десятиліття та присвячених комбінованій трансплантації печінки та легень, переважно виходять із досвіду лише одного клінічного центру. Трансплантація тільки печінки проводилася пацієнтам з МВ із печінковою декомпенсацією та проявами портальної гіпертензії (варикозна кровотеча), у яких функція легень була збережена [2, 29]. Вивчення впливу трансплантації печінки на функцію легень показало, що трансплантація печінки не надає ні позитивного, ні негативного впливу на функцію легень, при цьому не спостерігалось різниці у швидкості зменшення форсованого об'єму видиху за першу секунду (FEV1) після трансплантації [49]. Інше дослідження, проведене у Великій Британії, показало, що швидкість зменшення FEV1 була нижчою (–0,74%, $p=0,04$) порівняно з прогнозованим щорічним зменшенням на 3% у пацієнтів з МВ протягом 4 років після трансплантації [19]. Нарешті, ретроспективний аналіз довгострокових результатів у 9 пацієнтів з МВ, які перенесли трансплантацію печінки, проведений в одному клінічному центрі, показав, що трьом з них була потрібна надалі трансплантація легень, а одному – комбінована трансплантація печінки та легень протягом 10 років після первинної трансплантації печінки. Ще 4 пацієнти проходили обстеження для подальшої трансплантації легень [59]. Хоча трансплантація печінки може сповільнити зниження легеневої функції, вона не зупиняє прогресування захворювання, і зрештою пацієнтам також може знадобитися трансплантація легень [51].

На сьогодні немає чітких рекомендацій, які б допомогли визначити, які пацієнти з УПМВ повинні бути кандидатами для трансплантації печінки. Зазвичай пацієнти з УПМВ розглядаються для трансплантації печінки за наявності ознак печінкової декомпенсації, як-от коагулопатія (міжнародне нормалізоване відношення >1,5), асцит, жовтяниця або велика варикозна кровотеча, яка не може контролюватись портосистемним шунтом [40]. Крім того, залишаються розбіжності щодо відповідного віку для трансплантації. Більшість трансплантацій печінки при УПМВ виконується дітям: 79% (182 із 230) трансплантацій печінки у пацієнтів з МВ були виконані дітям у період з 1987 по 2008 рік [2, 23]. Протипоказаннями до ізолюваної трансплантації печінки є активні легеневі інфекції або зниження функції легень, що виражається у FEV1 менше ніж 50%, значний фіброз легень при візуалізації або легенева гіпертензія (>35 мм рт. ст.) [23]. У таких пацієнтів слід розглядати можливість комбінованої трансплантації печінки та легень. Однак частота комбінованих трансплантацій печінки та легень залишається низькою: у період з 1987 по 2008 рік – лише 6% трансплантацій від загальної кількості, а в період з 2005 по 2015 рік у Науковому реєстрі

реципієнтів трансплантатів з усіх причин було зареєстровано лише 50 таких випадків [2, 52]. Пацієнти з МВ, які потребують комбінованої трансплантації печінки та легень, повинні мати ознаки зниження легеневої функції з FEV1 нижче за 40%, а їхній діагноз має бути підтверджений генетичним аналізом. Але можуть допускатися винятки. Пацієнтам старше 18 років присвоюється градація, яка на 3 бали нижча за модель медіанного розподілу термінальної стадії захворювання печінки (MELD) для трансплантації реципієнтам печінки у тій же спеціальній донорській групі. Пацієнтам віком до 12 років, які відповідають вимогам стандартизованих педіатричних показників термінальної стадії захворювання печінки, а також пацієнтам віком від 12 до 17 років присвоюється градація, що дорівнює медіанному показнику MELD при трансплантації для всіх реципієнтів печінки в тій же спеціальній донорській групі [52].

У ретроспективному дослідженні, проведеному на основі бази даних Об'єднаної мережі трансплантації органів, оцінювалися довгострокові результати у пацієнтів з МВ, які перенесли трансплантацію печінки. Хоча ці показники були дещо нижчими, ніж при іншій етіології захворювань печінки, 5-річна виживаність при трансплантації, пов'язаній з УПМВ, була описана як достатня — 85,5% у дітей та 72,7% у дорослих. Що ще важливіше, ці показники були значно кращими, ніж показники 5-річної виживаності у пацієнтів, які залишалися у списку очікування на трансплантацію, з коефіцієнтами ризику 0,33 та 0,25 у дітей та дорослих відповідно [48]. В іншому дослідженні, у якому оцінювалися ізольована трансплантація печінки та комбінована трансплантація печінки й легень, показники 1- та 5-річної виживаності між двома групами суттєво не відрізнялися (80% та 80% проти 83,9% та 75,7% відповідно) [2]. Основними причинами смерті таких пацієнтів були легеневі захворювання (22,7%) та кровотечі (18,2%) [2]. Таким чином,

у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або неконтрольованою кровотечею внаслідок портальної гіпертензії, що не піддається хірургічному шунтуванню або TIPS, трансплантація печінки є найбільш підходящим варіантом лікування як окремо, так і в поєднанні з трансплантацією легень.

Висновок

Останніми роками науковий прогрес, пов'язаний із підходами до лікування МВ, привів до вираженого збільшення тривалості життя пацієнтів із МВ навіть порівняно з показниками десятирічної давності. Незважаючи на те, що прогноз для пацієнтів з МВ історично був пов'язаний з погіршенням легеневої функції, нині УПМВ є третьою провідною причиною у структурі смертності пацієнтів та найпоширенішою нелегеневою причиною смерті, пов'язаною з МВ, становлячи до 5% випадків смерті. Донедавна у більшості пацієнтів з УПМВ захворювання виявлялося у дитячому віці, проте останні дані свідчать про можливість «другої хвилі» ураження печінки, яка спостерігається у дорослому віці [37]. Залишається незрозумілим, чи це захворювання печінки є наслідком безпосередньо МВ, чи це результат вторинних впливів, як-от хронічні інфекції, лікарська терапія чи ще не вивчені патологічні процеси. Досі немає єдиного підходу до діагностики УПМВ, особливо з огляду на його неуточнений характер та варіабельність проявів. Були описані різні діагностичні алгоритми, деякі з них включають нові методи візуалізації та неінвазивні показники стану печінки. Необхідні подальші дослідження в цій галузі з огляду на важливість ранньої діагностики. Зараз медикаментозне лікування УПМВ залишається обмеженим і являє собою велику галузь для вивчення. Для пацієнтів з прогресуючим захворюванням трансплантація печінки, окремо або у поєднанні з трансплантацією легень, є найбільш реалістичним підходом до лікування з тривалим виживанням [51].

Література:

1. Aqul A., Jonas M. M., Harney S., Raza R., Sawicki G. S., Mitchell P. D., Fawaz R. Correlation of transient elastography with severity of cystic fibrosis-related liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64. P. 505–511.
2. Arnon R., Annunziato R. A., Miloh T., Padilla M., Sogawa H., Batemarco L., Willis A., Suchy F., Kerkar N. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr. Transplant.* 2011. Vol. 15. P. 254–264.
3. Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H., Büchler M. W. et al. (eds.). *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery.* 3rd ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2018. 1216 p.
4. Bhardwaj S., Canlas K., Kahi C., Temkit M. H., Molleston J., Ober M., Howenstine M., Kwo P. Y. Hepatobiliary abnormalities and disease in cystic fibrosis epidemiology and outcomes through adulthood. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 43. P. 858–864.
5. Bodewes F. A., van der Doef H. P., Houwen R. H., Verkaade H. J. Increase of serum gamma-glutamyltransferase associated with development of cirrhotic cystic fibrosis liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol. 61. P. 113–118.
6. Boëlle P. Y., Debray D., Guillot L., Clement A., Corvol H., French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic fibrosis liver disease: outcomes and risk factors in a large cohort of French patients. *Hepatology.* 2019. Vol. 69, No 4. P. 1648–1656.
7. Bolia R., Ooi C. Y., Lewindon P., Bishop J., Ranganathan S., Harrison J., Ford K., van der Haak N., Oliver M. R. Practical approach to the gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *J. Paediatr. Child Health.* 2018. Vol. 54. P. 609–619.
8. Chatterjee K., Goyal A., Shah N., Kakkera K., Jagana R., Anderson P. Contemporary national trends of cystic fibrosis hospitalizations and comorbidities in the United States. *Adv. Respir. Med.* 2016. Vol. 84. P. 316–323.
9. Cheng K., Ashby D., Smyth R. L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 9. CD000222.

10. Cohn J. A., Strong T. V., Picciotto M. R., Nairn A. C., Collins F. S., Fitz J. G. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993. Vol. 105. P. 1857–1864.
11. Colli A., Gana J. C., Yap J., Adams-Webber T., Rashkovan N., Ling S. C., Casazza G. Platelet count, spleen length, and platelet count-to-spleen length ratio for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 4. CD008759.
12. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007. Vol. 13. P. 529–536.
13. Colombo C., Alicandro G. Liver disease in cystic fibrosis: illuminating the black box. *Hepatology*. 2019. Vol. 69, No 4. P. 1379–1381.
14. Colombo C., Battezzati P. M., Crosignani A., Morabito A., Costantini D., Padoan R., Giunta A. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 1374–1382.
15. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2016 annual data report. Bethesda, Maryland, 2017.
16. Davison S. Assessment of liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2018. Vol. 27. P. 24–27.
17. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020. Vol. 109, No 5. P. 893–899.
18. 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. Vol. 10. P. S29–S36.
19. Dowman J. K., Watson D., Loganathan S., Gunson B. K., Hodson J., Mirza D. F., Clarke J., Lloyd C., Honeybourne D., Whitehouse J. L., Nash E. F. Long-term impact of liver transplantation on respiratory function and nutritional status in children and adults with cystic fibrosis. *Am. J. Transplant.* 2012. Vol. 12. P. 954–964.
20. Durieu I., Pellet O., Simonot L., Durupt S., Bellon G., Durand D. V. Sclerosing cholangitis in adults with cystic fibrosis: a magnetic resonance cholangiographic prospective study. *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 1052–1056.
21. Fiorotto R., Amenduni M., Mariotti V., Fabris L., Spirli C., Strazzabosco M. Src kinase inhibition reduces inflammatory and cytoskeletal changes in DeltaF508 human cholangiocytes and improves cystic fibrosis transmembrane conductance regulator correctors efficacy. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. P. 972–988.
22. Fiorotto R., Villani A., Kourtidis A., Scirpo R., Amenduni M., Geibel P. J., Cadamuro M., Spirli C., Anastasiadis P. Z., Strazzabosco M. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator controls biliary epithelial inflammation and permeability by regulating Src tyrosine kinase activity. *Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 2118–2134.
23. Flass T., Narkewicz M. R. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013. Vol. 12. P. 116–124.
24. Flass T., Tong S., Frank D. N., Wagner B. D., Robertson C. E., Kotter C. V., Sokol R. J., Zemanick E., Accurso F., Hoffenberg E. J., Narkewicz M. R. Intestinal lesions are associated with altered intestinal microbiome and are more frequent in children and young adults with cystic fibrosis and cirrhosis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0116967.
25. Georgiopoulou V. V., Denker A., Bishop K. L., Brown J. M., Hirsh B., Wolfenden L., Sperling L. Metabolic abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Respirology*. 2010. Vol. 15. P. 823–829.
26. Gominon A. L., Frison E., Hiriart J. B., Vergniol J., Clouzeau H., Enaud R., Bui S., Fayon M., de Ledinghen V., Lamireau T. Assessment of liver disease progression in cystic fibrosis using transient elastography. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 66. P. 455–460.
27. Gooding I., Dondos V., Gyi K. M., Hodson M., Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005. Vol. 11. P. 1522–1526.
28. Grasemann H., Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2023. Vol. 389, No 18. P. 1693–1707.
29. Halldorson J., AlQahtani K. Outcomes of combined liver/lung transplantation for cystic fibrosis using SRTR analysis. *Am. J. Transplant.* 2017. Vol. 17, Suppl. 3. P. 599.
30. Hillaire S., Cazals-Hatem D., Bruno O., de Miranda S., Grenet D., Poté N., Soubrane O., Erlinger S., Lacaille F., Mellot F., Vilgrain V. Liver transplantation in adult cystic fibrosis: clinical, imaging, and pathological evidence of obliterative portal venopathy. *Liver Transpl.* 2017. Vol. 23. P. 1342–1347.
31. Houwen R. H. J., van der Woerd W. L., Slae M., Wilschanski M. Effects of new and emerging therapies on gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017. Vol. 23. P. 551–555.
32. Jeanniard-Malet O., Duche M., Fabre A. Survey on clinical practice of primary prophylaxis in portal hypertension in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64. P. 524–527.
33. Kamal N., Surana P., Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 34. P. 146–151.
34. Kappler M., Espach C., Schweiger-Kabesch A., Lang T., Hartl D., Hector A., Glasmacher C., Griesse M. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease — a retrospective long-term follow-up case-control study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. P. 266–273.
35. Kitson M. T., Kemp W. W., Iser D. M., Paul E., Wilson J. W., Roberts S. K. Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease. *Liver Int.* 2013. Vol. 33. P. 698–705.
36. Kobelska-Dubiel N., Klinecicz B., Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz. Gastroenterol.* 2014. Vol. 9. P. 136–141.
37. Koh C., Sakiani S., Surana P., Zhao X., Eccleston J., Kleiner D. E., Herion D., Liang T. J., Hoofnagle J. H., Cherrick M., Heller T. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology*. 2017. Vol. 66. P. 591–601.
38. Lamireau T., Monnereau S., Martin S., Marcotte J. E., Winnock M., Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J. Hepatol.* 2004. Vol. 41. P. 920–925.

39. Leung D. H., Khan M., Minard C. G., Guffey D., Ramm L. E., Clouston A. D., Miller G., Lewindon P. J., Shepherd R. W., Ramm G. A. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology*. 2015. Vol. 62. P. 1576–1583.
40. Leung D. H., Narkewicz M. R. Cystic fibrosis-related cirrhosis. *J. Cyst. Fibros.* 2017. Vol. 16, Suppl. 2. P. S50–S61.
41. Lindblad A., Glaumann H., Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999. Vol. 30. P. 1151–1158.
42. LiverTox. Cystic fibrosis agents – ivacaftor and lumacaftor. URL: <https://livertox.nlm.nih.gov/lvacaftorLumacaftor.htm> (Last accessed: 23.04.2024).
43. Löhr J.-M., Vujasinovic M. (eds.). *A Primer in Pancreas*. Stockholm: Karolinska Universitetssjukhuset, 2023. 306 p.
44. Marrero J. A., Kulik L. M., Sirlin C. B., Zhu A. X., Finn R. S., Abecassis M. M., Roberts L. R., Heimbach J. K. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018. Vol. 68. P. 723–750.
45. Marti J., Gunasekaran G., Iyer K., Schwartz M. Surgical management of noncirrhotic portal hypertension. *Clin. Liver Dis.* 2015. Vol. 5. P. 112–115.
46. Maurice J. B., Brodtkin E., Arnold F., Navaratnam A., Paine H., Khawar S., Dhar A., Patch D., O’Beirne J., Mookerjee R., Pinzani M. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 899–905.
47. Mc Ewan F. A., Hodson M. E., Simmonds N. J. The prevalence of “risky behaviour” in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2012. Vol. 11. P. 56–58.
48. Mendizabal M., Reddy K. R., Cassuto J., Olthoff K. M., Faust T. W., Makar G. A., Rand E. B., Shaked A., Abt P. L. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl.* 2011. Vol. 17. P. 243–250.
49. Miller M. R., Sokol R. J., Narkewicz M. R., Sontag M. K. Pulmonary function in individuals who underwent liver transplantation: from the US cystic fibrosis foundation registry. *Liver Transpl.* 2012. Vol. 18. P. 585–593.
50. Myer H., Chupita S., Jnah A. Cystic fibrosis: back to the basics. *Neonatal. Netw.* 2023. Vol. 42, No 1. P. 23–30.
51. Ong T., Ramsey B. W. Cystic fibrosis: a review. *JAMA*. 2023. Vol. 329, No 21. P. 1859–1871.
52. OPTN/UNOS liver review board policy, 2017. URL: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2085/liver_pcproposal_review_board_policy_201701.pdf (Last accessed: 23.04.2024)
53. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 525–531.
54. Poetter-Lang S., Stauffer K., Baltzer P., Tamandl D., Muin D., Bastati N., Halilbasic E., Hodge J. C., Trauner M., Kazemi-Shirazi L., Ba-Ssalamah A. The efficacy of MRI in the diagnostic workup of cystic fibrosis-associated liver disease: a clinical observational cohort study. *Eur. Radiol.* 2019. Vol. 29, No 2. P. 1048–1058.
55. Ramsey B. W., Davies J., McElvaney N. G., Tullis E., Bell S. C., Dřevínek P., Griese M., McKone E. F., Wainwright C. E., Konstan M. W., Moss R. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 1663–1672.
56. Rowe S. M., Miller S., Sorscher E. J. Mechanisms of disease: cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1992–2001.
57. Sakiani S. *Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. Liver in Systemic Diseases*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2019. P. 136–161.
58. Schwimmer J. B., Dunn W., Norman G. J., Pardee P. E., Middleton M. S., Kerkar N., Sirlin C. B. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138. P. 1357–1364. e1–2.
59. Sivam S., Al-Hindawi Y., Di Michiel J., Moriarty C., Spratt P., Jansz P., Malouf M., Plit M., Pleass H., Havryk A., Bowen D. Liver and lung transplantation in cystic fibrosis: an adult cystic fibrosis centre’s experience. *Intern. Med. J.* 2016. Vol. 46. P. 852–854.
60. Spirli C., Granato A., Zsemberý Á., Anglani F., Okolicsányi L., LaRusso N. F., Crepaldi G., Strazzabosco M. Functional polarity of Na⁺/H⁺ and Cl⁻/HCO₃⁻ exchangers in a rat cholangiocyte cell line. *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. G1236–G1245.
61. Strausbaugh S. D., Davis P. B. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin. Chest Med.* 2007. Vol. 28. P. 279–288.
62. van der Feen C., van der Doef H. P., van der Ent C. K., Houwen R. H. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2016. Vol. 15. P. 834–838.
63. Werlin S., Scotet V., Uguen K., Audrezet M. P., Cohen M., Yaakov Y., Safadi R., Ilan Y., Konikoff F., Galun E., Mizrahi M. Primary sclerosing cholangitis is associated with abnormalities in CFTR. *J. Cyst. Fibros.* 2018. Vol. 17. P. 666–671.
64. Witters P., Libbrecht L., Roskams T., De Boeck K., Dupont L., Proesmans M., Vermeulen F., Maleux G., Monbaliu D., Pirenne J., Cassiman D. Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension. *J. Cyst. Fibros.* 2017. Vol. 16. P. e11–e13.
65. Woodruff S. A., Sontag M. K., Accurso F. J., Sokol R. J., Narkewicz M. R. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J. Cyst. Fibros.* 2017. Vol. 16. P. 139–145.

**UA Гепатопанкреатичний синдром:
фокус на муковісцидоз****Н. Б. Губергриц¹, О. В. Цис², Н. В. Беляєва^{1,3}**¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна²Медичний центр «Інститут клінічної медицини», Київ, Україна³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна**Ключові слова:** муковісцидоз, ураження печінки при муковісцидозі, цироз печінки, літогенез, портальна гіпертензія, урсодезоксихолева кислота, трансплантація печінки

Ураження печінки при муковісцидозі (УПМВ) посідає третє місце серед основних причин смертності у пацієнтів із муковісцидозом (МВ). Хоча більшість пацієнтів із УПМВ є педіатричними пацієнтами, останні дослідження свідчать про наявність «другої хвилі» ураження печінки у дорослому віці.

Крім біліарного цирозу, у багатьох пацієнтів із МВ може розвиватися стеатоз печінки. Тривалий час стеатоз печінки у пацієнтів із МВ пов'язували з дефіцитом поживних речовин, зокрема незамінних жирних кислот. Однак останнім часом стало відомо, що стеатоз у пацієнтів з МВ є багатофакторним явищем, і його патогенез подібний до такого в загальній популяції (метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки і алкоголь-асоційована хвороба печінки). Дослідження на основі анкетування, проведене у Великій Британії, показало, що 83% пацієнтів з МВ вживають алкоголь.

Ще одним значущим станом, що призводить до хронічного ураження печінки у пацієнтів з МВ, є літогенез унаслідок зміни складу жовчі та її застою. Це може призвести до стриктур жовчовивідних шляхів та склерозуючого холангіту, який, зі свого боку, може призвести до вторинного біліарного цирозу.

Крім лабораторних маркерів та візуалізаційних методик, для діагностики УПМВ використовуються інші неінвазивні показники стану печінки. Серед них два лабораторні маркери — індекс співвідношення аспаратамінотрансферази і тромбоцитів (APRI) та маркер фіброзу FIB-4, які корелюють з наявністю УПМВ, діагностованого при подвійній біопсії печінки.

Після встановлення діагнозу УПМВ цілі лікування полягають в усуненні наслідків, пов'язаних з кожним конкретним проявом (особливо з портальною гіпертензією), та у лікуванні, спрямованому на уповільнення прогресування хвороби. Усім пацієнтам з УПМВ необхідно кожні 3–6 місяців проводити моніторинг печінкових ферментів та маркерів, пов'язаних із синтетичною функцією печінки, включно з коагулограмою.

На жаль, медикаментозні методи лікування, які дають змогу уповільнити прогресування або поліпшити перебіг УПМВ, досі відсутні. Традиційно після встановлення діагнозу УПМВ пацієнти починають приймати урсодезо-

зоксихолеву кислоту. Важливе значення має харчування. Необхідно звертати увагу на лікування портальної гіпертензії (медикаментозне, ендоскопічне, хірургічне). У низці випадків потрібна трансплантація печінки, яка іноді проводиться одночасно з трансплантацією легень.

**EN Hepatopancreatic syndrome:
focus on cystic fibrosis****N. B. Gubergrits¹, O. V. Tsys², N. V. Byelyayeva^{1,3}**¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine²“Institute of Clinical Medicine” Medical Center, Kyiv, Ukraine³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine**Key words:** cystic fibrosis, cystic fibrosis liver disease, liver cirrhosis, lithogenesis, portal hypertension, ursodeoxycholic acid, liver transplantation

Cystic fibrosis liver disease (CFLD) is the third leading cause of death among patients with CF. Although the majority of patients with CFLD are pediatric patients, recent research suggests a “second wave” of liver damage in adulthood.

In addition to biliary cirrhosis, many patients with CF may have hepatic steatosis. For a long time, hepatic steatosis in patients with CF was associated with nutritional deficiencies, in particular essential fatty acids. Recently, it was found out that steatosis in patients with CF is a multifactorial phenomenon and follows a similar pathogenesis to that observed in the general population (metabolic-associated fatty liver disease and alcohol-induced liver disease). In the UK, a questionnaire-based study revealed that 83% of CF patients consume alcohol. Another significant condition leading to chronic liver damage in patients with CF is lithogenesis, due to changes in the composition of bile and its stagnation. This can cause biliary strictures and sclerosing cholangitis, which in turn may lead to secondary biliary cirrhosis.

In addition to laboratory markers and imaging techniques, other non-invasive indices of liver health aid in the diagnosis of CFLD. Two laboratory markers, the AST-platelet ratio index (APRI) and the fibrosis marker FIB-4, correlate with the diagnosis of CFLD through a double liver biopsy. Therapy goals for CFLD include addressing the sequelae associated with each specific manifestation, particularly portal hypertension, and slowing the progression of the disease. All patients with CFLD should be monitored every 3–6 months for liver enzymes and markers related to liver synthetic function, including a coagulation profile. Unfortunately, there are still no drug treatments to slow the progression or improve the course of CFLD. Traditionally, doctors administer ursodeoxycholic acid to patients after diagnosing CFLD. Nutrition is important as well. It is necessary to pay attention to the treatment of portal hypertension (drug, endoscopic, and surgical). In some cases, it becomes necessary to perform liver transplantation simultaneously with lung transplantation.