Р.Ф. Тепаев[1, 2], А.Н. Кирьянова[1], Е.И. Ильичёва[1]

[1] Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Гепатобилиарные осложнения парентерального питания у детей

Контактная информация:
Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации Научного центра здоровья детей РАМН, профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** (499) 783-27-91, **e-mail:** rtepaev@inbox.ru
Статья поступила: 26.03.2013 г., **принята к печати:** 24.07.2013 г.

Парентеральное питание позволяет адекватно обеспечить организм ребенка аминокислотами, углеводами, жирами, энергией, необходимой для поддержания базового энергетического уровня и коррекции предшествующей нутритивной недостаточности. Длительное парентеральное питание ассоциируется с различными по степени тяжести гепатобилиарными осложнениями — от транзиторных до фатальных, инициатором которых является холестаз. В работе представлены современные данные о диагностике, профилактике и лечении гепатобилиарных осложнений парентерального питания у детей.
Ключевые слова: *дети, холестаз; заболевание печени, ассоциированное с парентеральным питанием.*

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 53–59)

При невозможности проведения энтерального кормления парентеральное питание (ПП) может быть единственной сохраняющей жизнь терапией у детей и новорожденных с патологией желудочно-кишечного тракта. Дети, нуждающиеся в длительном ПП, относятся к группе высокого риска развития заболеваний гепатобилиарной системы. Печень и желчевыводящие пути играют важную роль в метаболизме белков, углеводов и липидов, детоксикации и элиминации эндогенных и экзогенных липофильных соединений, тяжелых металлов, а также в синтезе и секреции альбумина, желчных кислот, факторов свертывающей, противосвертывающей систем крови, цитокинов и гормонов.

Большинство печеночных осложнений парентерального питания носят транзиторный характер и обратимы после его отмены. Длительное парентеральное питание приводит к развитию различных гепатобилиарных осложнений, инициирует которые ПП-ассоциированный холестаз. В случае несвоевременной диагностики и лечения он приводит к тяжелому прогрессирующему поражению печени, развитию фиброза, цирроза, печеночной недостаточности, коме и смерти. В зарубежной литературе данную группу осложнений объединяют такими терминами, как «заболевание печени, ассоциированное с парентеральным питанием» (parenteral nutrition associated liver disease, PNALD), «заболевание печени, ассоциированное с кишечной недостаточностью» (intestinal failure associated liver disease, IFALD), «холестаз, ассоциированный с парентеральным питанием» (parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC) [1]. Необходимо отметить, патогенез указанных осложнений изучен недостаточно, что и обусловливает использование многочисленных терминов широкого толкования: например, формулировка «заболевание печени» отражает, с одной стороны, неточность используемых критериев диагностики (клинических, лабораторных, гистологических), с другой — этапность и глубину возникающих патологических процессов. Очевидно, что представленные выше определения включают в себя группу гетерогенных патологических состояний мультифакториального генеза. Важно отметить, несмотря на широкую дискуссию, открытую в литературе, о возможностях диагностики, профилактики и лечения данного осложнения, развитие фиброза печени на фоне длительного парентерального питания является фатальным осложнением. Учитывая тот факт, что используемые в отечественной литературе термины «холестаз», «стеатоз», «фиброз» отражают, по сути, стадии процесса

R.F. Tepaev[1, 2], A.N. Kiryanova[1], E.I. Ilyicheva[1]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

Hepatobiliary Complications of Parenteral Nutrition in Children

Parenteral nutrition allows adequately providing children's bodies with amino acids, carbohydrates, fats and energy required to maintain the baseline energy level and correct the preceding nutritive deficiency. Long-term parenteral nutrition is associated with hepatobiliary complications of varying severity — from transitory complications to lethal ones, caused by cholestasis. The article presents modern data on diagnostics, prevention and treatment of hepatobiliary complications of parenteral nutrition in children.
Key words: *children, cholestasis, liver disease, associated with parenteral nutrition.*

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 53–59)

и не объединяют весь спектр гепатобилиарных повреждений у детей, находящихся на длительном парентеральном питании, в дальнейшем мы будем использовать термин «ПП-ассоциированное заболевание печени».

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В физиологических условиях через синусоидальную мембрану гепатоцитов из крови в цитоплазму печеночных клеток поступают желчные кислоты, аминокислоты, неконъюгированный билирубин, глюкоза, ксенобиотики; из клеток в кровь выделяются липопротеины, белки, факторы свертывающей системы крови и другие компоненты. Билиарная мембрана содержит большое количество АТФ-зависимых транспортных белков, способных перемещать компоненты желчи из цитоплазмы в просвет желчных канальцев против градиента концентраций. На рис. 1 схематично представлено строение печени [2].

Внутрипеченочный холестаз может развиваться с поражением гепатоцитов и канальцев, либо с поражением внутрипеченочных желчных протоков. Повреждения эпителия желчных протоков и нарушения их проходимости приводят к повреждению клеточных мембран, в том числе и митохондриальных, накоплению цитозольного кальция, активации внутриклеточных гидролаз и некрозу гепатоцитов. При холестазе нарушаются метаболизм и секреция желчных кислот в желчные канальцы, отмечается их обратное поступление в кровь, а также изменение состава за счет увеличения фракции токсичных литохолевой и дезоксихолевой кислот. Желчные кислоты ингибируют регенерацию гепатоцитов, активизируют фиброгенез.

Морфологическая картина зависит от стадии процесса и характеризуется стазом билирубина в гепатоцитах, канальцах и клетках Купфера, изменением гепатоцитов от дистрофии до некрозов, внутридольковой и/или портальной инфильтрацией, фиброзом, нарушением архитектоники печени.

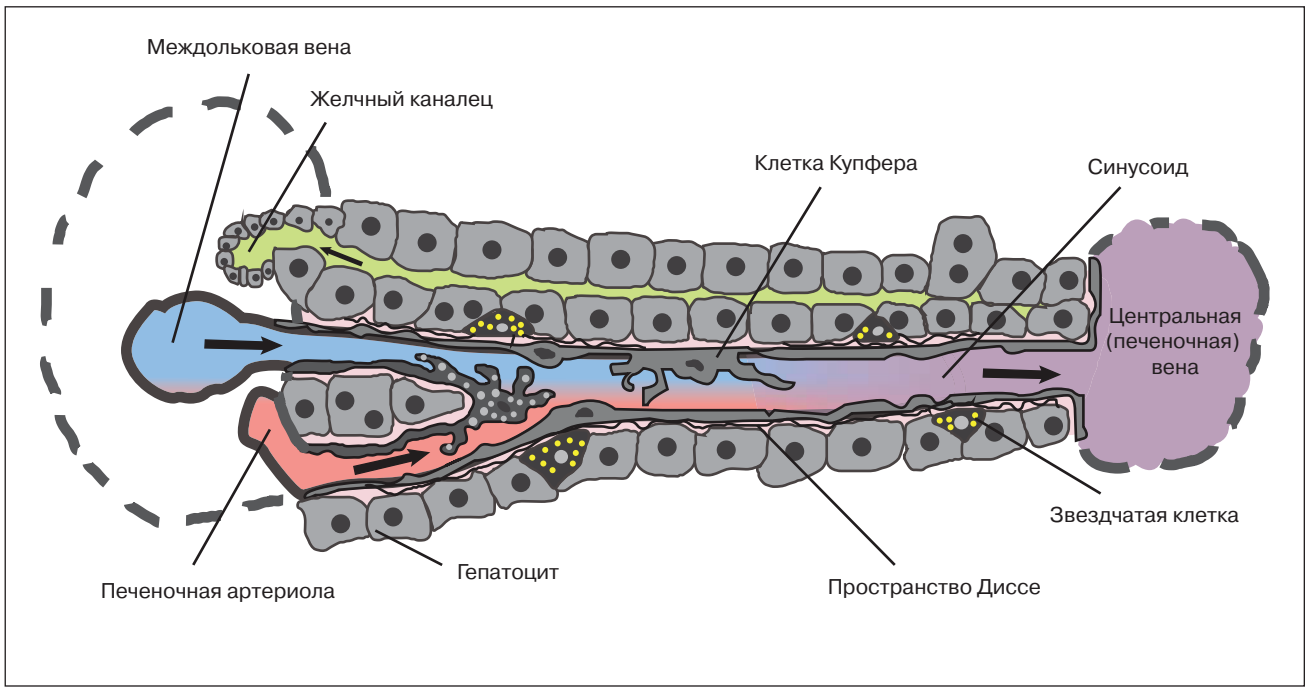
Патогенез повреждения печени при парентеральном питании не совсем ясен. Частота гепатобилиарных осложнений, по данным разных авторов, варьирует от 7 до 84%. Вероятно, это многофакторное взаимодействие обусловлено основным заболеванием и зависит от возраста пациента, массы тела при рождении, гестационного возраста, наличия дисфункции гепатобилиарной системы, нарушения синтеза и печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот, состава парентеральных смесей и длительности их применения, своевременного введения энтерального питания, объема хирургического вмешательства, наличия инфекционно-воспалительных осложнений.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В мировой практике имеется недостаточное количество мультицентровых рандомизированных исследований, сконцентрированных на изучении детей, получающих длительное парентеральное питание. В связи с этим предлагаемые классификаторы опираются по большей части на исследования, выполненные у взрослых пациентов. В соответствии с рекомендациями согласительной комиссии X Международного симпозиума «Совместные стратегии снижения летальности у пациентов с хронической кишечной недостаточностью, включая пациентов, направленных на трансплантацию тонкого кишечника», пациентов с ПП-ассоциированным заболеванием печени (ППАЗП), следует стратифицировать в зависимости от клинической картины, лабораторных данных и результатов гистологических исследований на 3 категории: тип I — ранний ППАЗП, тип II — состоявшийся ППАЗП и тип III — поздний ППАЗП [3].

Ранний ППАЗП возникает приблизительно у 50% младенцев, находящихся на парентеральном питании более 4–12 нед, характеризуется персистирующим (⩾ 6 нед) повышением (до 1,5 раз выше нормальных значений) печеночных ферментов, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глютамилтрансферазы (ГГТ) (при этом уровень ГГТ может быть невысоким в связи с отсутствием кишечной рециркуляции желчи). Уровень общего билирубина не должен превышать 50 мкмоль/л (конъюгированная фракция 50% и более). Ультразвуковая картина отражает повышение эхогенности печени. Биопсия выявляет до 50% фиброзированных портальных трактов. До 25% детей старшей возрастной группы имеют проявления

Рис. 1. Микроструктура печени [2]



стеатоза печени. Данный тип осложнения в большинстве случаев носит обратимый характер, однако может отмечаться прогрессирование во II и III типы.

Тип II, состоявшийся ППАЗП, характеризуется повышением ЩФ и ГГТ (> 1,5 раз от нормальных значений), общего билирубина более 50 мкмоль/л (конъюгированная фракция 50% и более). Уровень печеночных ферментов обычно выше нормальных значений. Ультразвуковое исследование выявляет значительное повышение эхогенности паренхимы печени, размеров селезенки, сладжирование желчи. У подростков возможно образование камней в желчном пузыре. Выраженный стеатоз выявляется более чем у 25% детей старшего возраста. Биопсия печени обнаруживает более 50% фиброзированных портальных трактов. Несмотря на тяжесть, указанные паренхиматозные поражения печени могут быть обратимы при возобновлении энтерального питания.

Тип III, поздний ППАЗП — в большинстве случаев состояние необратимое. Клиническая картина отражает проявления печеночной недостаточности: пальмарную эритему, телеангиоэктазии, портальную гипертензию, гепатоспленомегалию, асцит, энцефалопатию. Лабораторные показатели демонстрируют снижение белково-синтетической функции печени (изменение гемокоагуляционных показателей, уровня альбумина), гипогликемию (при прерывании парентерального питания). Учитывая характерное снижение уровня тромбоцитов и наличие коагулопатии, выполнение биопсии печени на данном этапе проблематично. Прогноз неблагоприятный, терапевтические и нутритивные опции весьма ограничены, необходима консультация специалиста для определения возможности проведения трансплантации печени или органокомплекса печени и кишечника.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска развития печеночных осложнений, ассоциированных с проведением парентерального питания, суммированы в табл. 1 [4].

Развитие холестатического синдрома как осложнения полного парентерального питания характерно для недоношенных детей, что, по-видимому, связано с незрелостью ферментативной системы печени, недостаточным синтезом и сниженным транспортом жирных кислот, преобладанием холестатических фракций желчных кислот. Через 2–3 нед после прекращения парентерального питания явления холестаза исчезают, но в осложненных случаях могут прогрессировать до тяжелой печеночной недостаточности.

В ретроспективном исследовании у новорожденных применение парентерального питания с высоким и низким содержанием аминокислот продемонстрировало более быстрое развитие холестаза в группе с повышенным содержанием аминокислот, более выраженную гепатотоксичность глицина, триптофана, аланина, метионина [5].

Превышение энергетической потребности, чрезмерное использование глюкозы, избыток/дефицит аминокислот, непрерывная инфузия парентерального питания вызывают гиперинсулинизм с последующим развитием стеатоза. Чаще стеатоз развивается у детей старшего возраста. В настоящее время нет убедительных доказательств, что вышеперечисленные причины могут вызвать развитие холестаза [6].

Недостаток или избыток липидов оказывает негативное влияние на функции печени. Длительное (> 1 мес) внутривенное введение жировых эмульсий характеризуется гистологическими изменениями (в виде жировых включений) в клетках Купфера. Роль липидных эмульсий в развитии ППАЗП у детей изучена недостаточно. В работе Cavicchi и соавт. отмечено существенное увеличение числа гепатобилиарных осложнений при увеличении липидной нагрузки у взрослых пациентов, получающих длительное ПП на дому (рис. 2) [7].

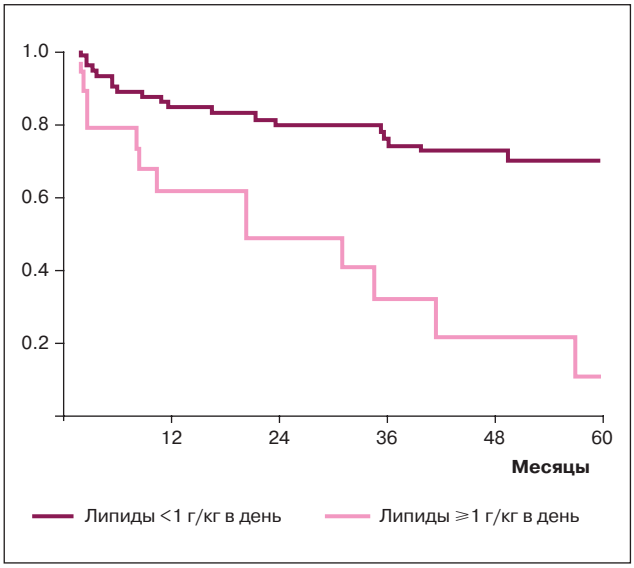
Тромбоцитопения (ниже $150{,}0\times10^9$/л), связанная с увеличением в плазме крови трансаминаз, может свидетельствовать о токсичности липидов при условии, что все другие причины исключены. Предполагается, что одной из причин снижения синтеза желчи и камнеобразования могут служить фитостеролы, содержащиеся в липидной эмульсии растительного происхождения (соя). В работе J.M. Llop и соавт. установлено, что плазменный уровень фитостеролов коррелирует с такими печеночными показателями, как общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, а также с уровнем тромбоцитов [8].

Сепсис — частый спутник парентерального питания. Не только катетер-ассоциированная инфекция, но и чрезмерная колонизация кишечника, обусловленная снижением эвакуационной функции, возможность транслокации эндотоксина грамотрицательной флоры

Таблица 1. Факторы риска развития печеночных осложнений, ассоциированных с проведением парентерального питания

Фактор риска	Клинические примеры
Возраст	Недоношенность, функциональная незрелость, несоответствующая гестационному возрасту
Сопутствующие заболевания	Поражение слизистой оболочки кишечника, бронхолегочная дисплазия, ишемия
Синдром короткой кишки	Анатомическое отсутствие илеоцекального клапана и/или менее 25 см резидуального тонкого кишечника
Нарушение эвакуационной функции кишечника (снижение перистальтической активности кишечника на фоне ограниченного энтерального питания)	Вторичный синдром короткой кишки у детей с гастрошизисом
Катетер-ассоциированные инфекции	> 3 эпизодов
Ранние катетер-ассоциированные инфекции	В течение 1 мес
Перегрузка липидами	> 3,5 г/кг в день
Отсутствие команды нутритивной поддержки	Наличие подготовленной команды нутритивной поддержки позволяет снизить уровень инфекционных осложнений с 50 до 8%
Нежелательные социальные причины	Удлинение времени инфузии при проведении домашнего парентерального питания
Отсутствие энтеральной стимуляции	Стаз желчи

Рис. 2. Вероятность развития гепатобилиарных осложнений в зависимости от липидной нагрузки



кишечника в системный кровоток приводит к повреждению печени и развитию холестаза. При массивном поступлении по воротной вене эндотоксин поглощается не только клетками Купфера, но и гепатоцитами. В печени эффект эндотоксина проявляется увеличением синтеза цитотоксичных желчных кислот в гепатоцитах, а также опосредованно через высвобождение гепатотоксичных провоспалительных цитокинов (TNF α, IL 1, IL 6) [9].

Печеночные осложнения, ассоциирующиеся с поражением печени, в настоящее время встречаются чаще, чем диагностируются. Вероятно, в основе патологических изменений лежат различной степени выраженности деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушение проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, в большинстве случаев обратимые при проведении своевременной терапии. Отсутствие энтерального питания и стимуляции выделения желчи, приводящее к ее застою, возможно, играет ведущую роль в патофизиологии развития и прогрессирования печеночной недостаточности.

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

Лабораторный мониторинг функции печени крайне важен в период проведения парентерального питания. К ранним и наиболее чувствительным маркерам печеночной дисфункции относятся ЩФ, ГГТ, в то время как значительное повышение уровня билирубина и его фракций может развиться на фоне прогрессирования холестаза [10, 11].

ГГТ и ЩФ располагаются на билиарной мембране гепатоцитов, под действием желчных кислот они высвобождаются и поступают в кровь и желчь как в норме, так и при развитии холестаза. Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови может наблюдаться при ряде состояний: переливании плацентарного альбумина, заболеваниях костей, сердечной недостаточности, интестинальной ишемии. Нормальный уровень ЩФ не исключает холестаз и может служить проявлением врожденной гипофосфатемии, дефицита магния и цинка (необходимых для активации фермента), гипотиреоза, кахексии, лечения антикоагулянтами.

Высокий уровень желчных кислот на фоне внепеченочного холестаза стимулирует повышение синтеза ГГТ. При внутрипеченочном холестазе уровень ГГТ непостоянен и умеренно повышен при ненарушенном синтезе и экскреции желчных кислот. При нарушении синтеза желчных кислот и отсутствии их поступления в гепатобилиарную систему уровень ГГТ может быть нормальным или немного сниженным. Чувствительность ГГТ в 6 раз выше ЩФ. В то же время при высоком уровне ЩФ и нормальном уровне ГГТ следует предполагать наличие внепеченочных причин повышения ЩФ или холестаз, связанный с врожденным дефектом метаболизма желчных кислот.

Рост уровня конъюгированного билирубина с одновременным повышением ЩФ — специфичный признак для холестаза. Гипербилирубинемия носит непостоянный характер, а ее наличие свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или билиарных протоков. Нормальный уровень билирубина также не исключает холестаза.

Холестерин при холестазе повышается за счет свободной фракции, увеличивается уровень фосфолипидов, липопротеина Х. Гиперхолестеринемия не является постоянным признаком холестаза, ее наличие свидетельствует о сохранности синтетической функции гепатоцитов. При выраженных паренхиматозных поражениях печени содержание холестерина в крови падает, а его низкий уровень при холестатических поражениях печени является неблагоприятным прогностическим признаком.

Аминотрасферазы при внутрипеченочном холестазе остаются в пределах нормальных значений или незначительно повышаются (в 2–2,5 раза). Активность этих ферментов зависит от степени и тяжести ПП-ассоциированного заболевания печени.

Для уточнения типа ПП-ассоциированного заболевания печени проводят следующие инструментальные исследования: ультразвуковые, компьютерную томографию, магнитно-резонансную холангиографию, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, позитронно-эмиссионнную томографию, при возможности пункционную биопсию печени.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Диагностика, профилактика и лечение ПП-ассоциированного заболевания печени должны осуществляться с использованием мультипрофессионального подхода. Учитывая многофакторный патогенез, зачастую врожденный характер патологии, повлекшей ограничение энтерального питания и необходимость длительного ПП, команда специалистов (неонатолог, интенсивист, детский хирург, нутрициолог, гепатолог, гастроэнтеролог, трансплантолог) осуществляет совместное наблюдение за пациентами. ПП не является физиологичным и сопряжено со множеством осложнений, которые могут быть разделены на 2 главные группы: осложнения, связанные с прямой токсичностью препаратов ПП, и осложнения, сопряженные с основным заболеванием. Остановимся на первой группе.

Основными источниками энергии для организма являются углеводы и жиры. Использование концентрированных растворов глюкозы для удовлетворения потребностей в калориях приводит к развитию гипергликемии и жировому перерождению печени. Липиды дают больше энергии на единицу объема, чем углеводы, и позволяют избежать осложнений, связанных с введением глюкозы, а также решают проблему дефицита незаменимых жирных кислот. Соотношение углеводы/жиры должно быть 70:30, скорость введения углеводов не более 14 мг/кг в мин, что соответствует максимальной скорости окисления глюкозы у детей. Скорость введения липидов 2–2,5 г/кг в сут, максимальная — 3 г/кг в сут, при нарастании уровня триглицеридов скорость снижают до 0,5–1 г/кг в сут [6].

Таблица 2. Рекомендации по ведению пациентов с ПП-ассоциированным заболеванием печени

I. Рекомендации, связанные с пациентом	
Терапевтические опции	**Комментарии**
Стимуляция энтеробилиарного «угла» Максимально возможное использование энтерального питания	Многочисленные исследования демонстрируют благоприятное влияние энтерального питания на ПП-ассоциированный холестаз
Холеретики, в том числе урсодезоксихолевая кислота	Урсодезоксихолевая кислота обладает минимальными побочными эффектами, улучшает печеночные показатели у новорожденных
Редуцирование чрезмерной колонизации кишечника Метронидазол	Рандомизированные исследования демонстрируют связь между чрезмерной колонизацией и воспалением кишечника, нерандомизированные — улучшение печеночных показателей
Осторожность при использовании пробиотиков	Рекомендуется проявлять осторожность при использовании центральных венозных катетеров из-за риска диссеминации пробиотик-инфекции
Редуцирование кишечного стаза Диагностика и лечение стриктур	Позволяет избежать чрезмерной колонизации кишечника и увеличить энтеральную нагрузку
Снижение вероятности сепсиса Использование антибактериальных замков инфузионных линий	Общая практика в диализных центрах; установлено положительное влияние на снижение инфекционных осложнений
Соблюдение асептики в работе с инфузионными линиями	Исключение «горизонтального» пути переноса инфекции
Изолированная трансплантация печени	Из числа пациентов с синдромом короткой кишки с повышающейся толерантностью к энтеральному питанию однолетняя выживаемость составляет 60–80% Избегать при плохой толерантности к энтеральному питанию (менее 50%) в связи с рецидивами ППАЗП
II. Рекомендации, связанные с ПП	
Опции	**Комментарии**
Начать циклическое ПП как можно скорее, при возможности с 3-месячного возраста	Циклическое ПП позволяет избежать перманентного гиперинсулинизма, вызванного длительной инфузией глюкозы
Ограничить введение глюкозы (не более 75% непротеиновых калорий)	Скорость введения глюкозы не должна превышать 1,2 г/кг в час (20 мг/кг в мин)
Использование педиатрических аминокислотных смесей, обогащенных таурином	Отмечено благоприятное влияние на течение ППАЗП у новорожденных детей
Мониторинг концентрации микроэлементов в крови	Марганец является нейротоксичным, отмечено значительное нарастание концентрации при холестазе (билиарная система — основной путь экскреции марганца)
Целесообразно использовать средне- и длинноцепочечные триглицериды как источник липидов	Добавление среднецепочечных триглицеридов увеличивает инкорпорирование эссенциальных жирных кислот и длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в циркулирующие липиды
Целесообразно использовать липидные эмульсии, обогащенные оливковым маслом	Рандомизированным исследованием установлено благоприятное влияние указанных эмульсий на уровень пероксидации мембран эритроцитов
Целесообразно использовать липидные эмульсии, обогащенные альфа-токоферолом	Рандомизированным исследованием установлено, что при использовании данных эмульсий пациентами ОРИТ отмечается более низкий темп роста печеночных ферментов
Целесообразно использовать липидные эмульсии, обогащенные рыбьим жиром	Непроспективным исследованием установлено, что использование эмульсии, обогащенной рыбьим жиром, сопровождается снижением ПП-ассоциированного холестаза и повышением показателей выживаемости младенцев. Для дальнейшей объективизации данного наблюдения необходимо проведение рандомизированного исследования

Примечание. ПП — парентеральное питание, ППАЗП — ПП-ассоциированное заболевание печени, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

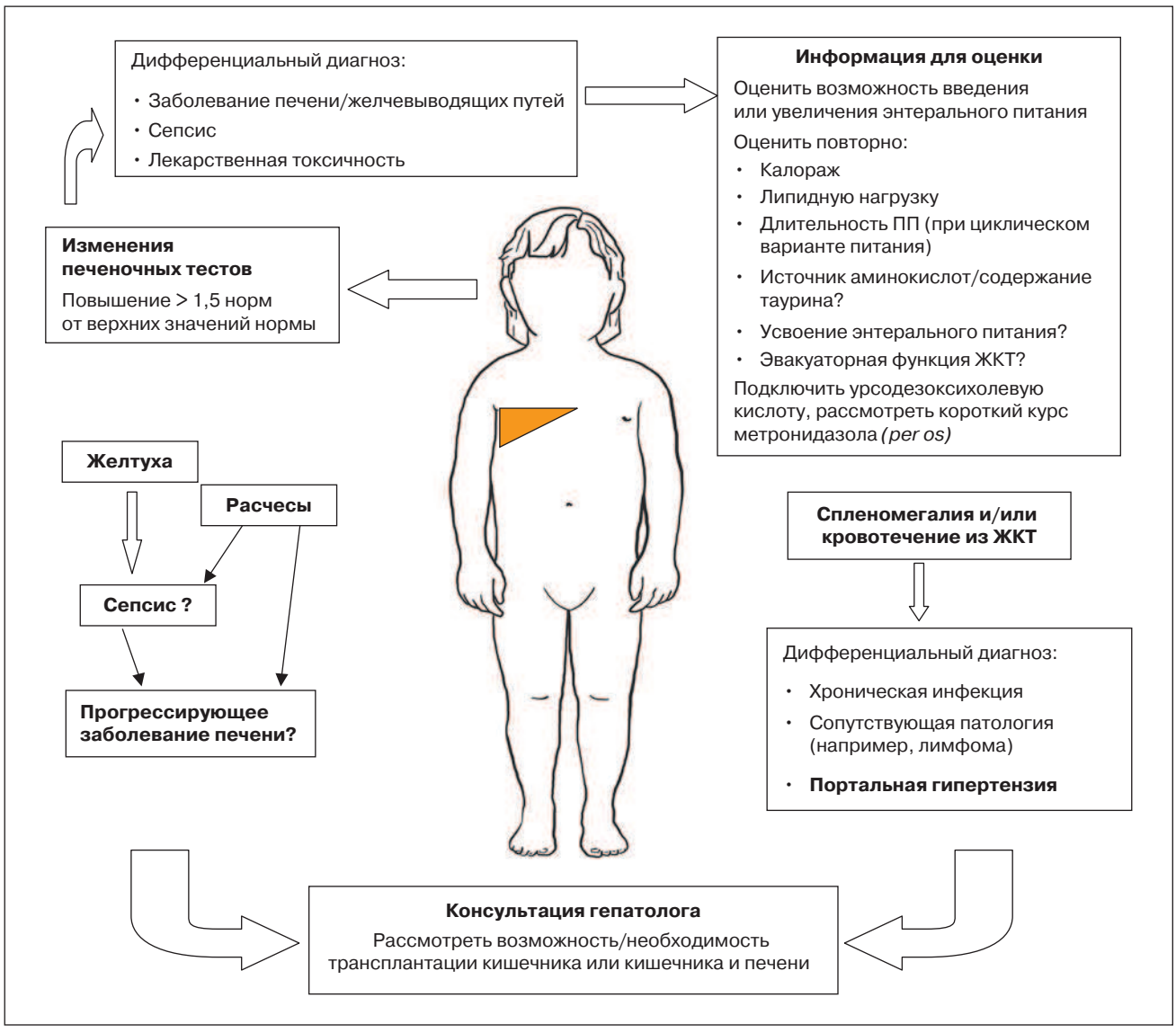
В литературе открыта широкая дискуссия об эффективности использования липидных эмульсий, обогащенных рыбьим жиром. На российском рынке представлены такие жировые эмульсии, как Липоплюс 20, СМОФлипид, Омегавен. Исследования парентерального использования липидных эмульсий на основе рыбьего жира продемонстрировали значительное улучшение результатов лечения холестаза, снижение заболеваемости и летальности [12]. Биохимические механизмы этого эффекта на современном этапе не ясны. Отмечено улучшение обмена липидов и уменьшение окислительного стресса: снижение перекисного окисления липидов и синтеза провоспалительных цитокинов. СМОФлипид представляет собой комбинацию жировых эмульсий для внутривенного введения, в состав которой входят соевое масло, среднецепочечные триглицериды, оливковое масло, рыбий жир. Он был создан для обеспечения организма необходимым количеством незаменимых жирных кислот, ω-3 жирными кислотами (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), уменьшения нагрузки ω-6 полиненасыщенными жирными кислотами (сниженное соотношение ω-6:ω-3 жирных кислот). Часть полиненасыщенных жирных кислот заменена мононенасыщенными жирными кислотами. Для обеспечения дополнительной быстрой и доступной энергии в состав эмульсии включены среднецепочечные триглицериды.

В опубликованных исследованиях применение указанной комбинации жировых эмульсий у детей с заболеванием печени, ассоциированным с парентеральным питанием, характеризовалось следующими клиническими результатами: наблюдалось снижение уровня билирубина, снижение уровня повышенной ГГТ, уменьшение соотношения ω-6:ω-3 жирных кислот, увеличение уровня альфа-токоферола, повышение антиоксидантного статуса, снижение перекисного окисления липидов, печеночные тесты приведены к нормальным значениям [13–15].

Развитие ПП-ассоциированного холестаза может быть связано с подавлением желчеобразования аминокислотами при избыточном их поступлении, токсичностью (метионин) или недостаточностью некоторых аминокислот (таурин, цистеин). Рекомендуемая максимальная доза аминокислот составляет 2,5–3 г/кг в день. При проведении ПП детям раннего возраста рекомендуется использование специализированных аминокислотных смесей, обогащенных таурином [16].

Урсодезоксихолевая кислота назначается с целью восстановления энтерогепатического цикла желчных кислот. В подвздошной кишке урсодезоксихолевая кислота всасы-

Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения ПП-ассоциированного заболевания печени [18]



вается, вытесняя токсичные гидрофобные желчные кислоты и холестерин. В гепатоцитах она конъюгирует с таурином и глицином, выделяется с желчью в кишечник, где расщепляется до литохолевой кислоты. Стимулируя экзоцитоз и бикарбонатный холерез в печеночных клетках, урсодезоксихолевая кислота снижает уровень гидрофобных желчных кислот и усиливает их выведение; стабилизирует клеточную мембрану, встраиваясь в ее фосфолипидный слой. На клеточном уровне урсодезоксихолевая кислота снижает уровень внутриклеточного ионизированного кальция, предотвращает выход митохондриального цитохрома С и активацию каспаз, чем обусловливается антиапоптотический эффект. Снижение синтеза провоспалительных цитокинов проявляется иммуномодулирующим эффектом урсодезоксихолевой кислоты.

Применение урсодезоксихолевой кислоты на ранних стадиях развития холестаза характеризуется защитой холангиоцитов от токсического действия желчных кислот, при прогрессировании холестаза — стимулирует метаболизм желчных кислот и билиарную секрецию желчи, на поздних стадиях — угнетает апоптоз гепатоцитов.

В исследованиях G. De Marco и соавт. доказана эффективность раннего применения урсодезоксихолевой кислоты в высоких дозах (30 мг/кг в сут) в лечении холестаза как осложнения парентерального питания у детей с синдромом короткой кишки. Эффективность характеризовалась снижением биохимических параметров холестаза и улучшением прогностического индекса Мейо. Была доказана пассивная диффузия урсодезоксихолевой кислоты в оставшемся тонком кишечнике. Не дожидаясь увеличения билирубина, при росте ГГТ в лечение включалась урсодезоксихолевая кислота. Высокие дозы и длительное лечение урсодезоксихолевой кислотой были более эффективны, чем стандартные [17].

Энтеральное поступление питания стимулирует выработку кишечных ферментов и гормонов, регулирующих взаимодействие гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта. Холецистокинин синтезируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки в ответ на поступление белков и жиров в просвет кишки. Он вызывает сокращение желчного пузыря, раскрытие сфинктера Одди, стимулирует перистальтику кишечника. Снижение концентрации холецистокинина в крови может привести к застою желчи. Отсутствие перистальтики тонкого кишечника приводит к развитию атрофии слизистой оболочки, дислокации и росту толстокишечной флоры в просвете тонкого кишечника, снижению продукции иммуноглобулинов А, повышению синтеза гепатотоксичных цитокинов. К сожалению, в России препарат холецистокинина Панкреозимин не зарегистрирован.

В табл. 2 суммированы рекомендации по ведению пациентов с ПП-ассоциированным заболеванием печени [18], на рис. 3 отражен алгоритм диагностики и лечения ПП-ассоциированного заболевания печени [18].

В заключении важно отметить, что единственно возможным методом лечения тяжелой печеночной недостаточности является ортотопическая трансплантация печени. Донорство детских органов в Российской Федерации не регламентировано, поэтому в подобных ситуациях возможна лишь родственная пересадка. По словам академика С. В. Готье, «эта операция тяжела не столько технически, сколько эмоционально. Надо спасти ребенка, но не навредить донору, не погубить его, человека совершенно здорового». Высокая стоимость трансплантации, иммуносупрессивной терапии, проблемы донорства ограничивают число операций по пересадке органов, несмотря на рост количества больных детей в листе ожидания. Рациональное ПП и сопроводительная терапия позволяют минимизировать проявления заболевания печени, ассоциированного с парентеральным питанием, а также повысить показатели выживаемости данной категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lauriti G., Zani A., Aufieri R., Cananzi M. et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* July 26, 2013.
2. Liver structure cartoon. Retrieved September 1, 2013. URL: http://php.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=
3. Beath S., Pironi L., Gabe S., Horslen S., Sudan D., Mazeriegos G., Steiger E., Goulet O., Fryer J. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation*. 2008; 85: 1378–1384.
4. Lee S. M., Namgung R., Park M. S., Eun H. S., Kim N. H., Park K. I., Lee C. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants. *Yonsei Med J*. 2013 Jul 1.
5. Li Y. H., Wang X. L. Risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013 Apr.
6. Koletzko B., Goulet O., Hunt J., Krohn K., Shamir R. for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. Guidelines on Paediatric Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) and the European Society for Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41, Suppl. 2.
7. Cavicchi et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 525–532.
8. Llop J. M. et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: implications for liver disease development. *Nutrition*. 2008 Nov-Dec; 24 (11–12): 1145–52.
9. URL: http://www.md.ucl.ac.be/pedihepa/TPNhepato.htm
10. Широкова Е. Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова. *Журнал Consilium medicum.* 2007; 9 (7).
11. Голованова Е. В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени. Автореф. дисс. … докт. мед. наук. *Москва*. 2008.
12. Nandivada P., Cowan E., Carlson S. J., Chang M., Gura K. M., Puder M. Mechanisms for the effects of fish oil lipid emulsions in the management of parenteral nutrition-associated liver disease. 2013. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602846
13. Rafeeq M. et al. A sudden and marked reduction in PN cholestasis on changing from a conventional intravenous lipid source to SMOF lipid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48 (Suppl. 3): e140.
14. Tomsits E. et al. Efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, MCT, olive oil and fish oil: A randomized, double-blind clinicaltrial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 (under review).
15. Rayyan M. et al. A randomised, double-blind study evaluating the safety, tolerability and efficacy of SMOF 20% compared to Intralipid 20% in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: e314.
16. Goulet O. et al. Long terrm efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr.* 1999 Sep; 70: 338–45.
17. De Marco G. et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* July 2006; 24 (2): 387–394.
18. Beath S. V., Woodward J. M. Intestinal failure associated liver disease. In Langnas A. N., Goulet O., Quigley E. M. M., Tappenden K. A. (eds): Intestinal failure diagnosis, management and transplantation. *Oxford, Blackwell Publishing*. 2008. P. 191–200.