

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ХОЛЕСТАЗУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Резюме. У статті подані алгоритм проведення диференціальної діагностики та підходи до лікування синдрому холестазу в новонароджених дітей.

Ключові слова: синдром холестазу, новонароджені, лікування, урсодеооксихолева кислота.

Одним із найчастіших порушень метаболізму, що виявляються в період новонародженості, є підвищення концентрації білірубину в сироватці крові. При його рівні більше ніж 68 мкмоль/л у новонароджених з'являється жовтяничність шкірних покривів та склер. Гіпербілірубінемія в перші дні життя може бути зумовлена як фізіологічними, так і патологічними причинами, тому завжди потребує особливої уваги. Наростання інтенсивності жовтяниці, її зеленуватий відтінок разом із поступовим збільшенням розмірів печінки, зміною її консистенції від еластичної до щільної, поява ахолії випорожнень та темного кольору сечі свідчать про порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи — неонатальний холестаза. Лабораторним підтвердженням даного синдрому є підвищення прямої фракції білірубину більше ніж на 15–20 % від рівня загального, збільшення концентрацій холестерину, бета-ліпопротеїдів, жовчних кислот (ЖК), а також рівня ферментів лужної фосфатази і гаммаглутамінтрансферази (ГГТ).

Причинами синдрому холестазу в період новонародженості можуть бути морфофункціональні особливості печінки та жовчних проток, що характеризуються високим рівнем синтезу жовчних кислот та незрілістю їх печінково-кишкової циркуляції. Крім того, уже на першому місяці життя можуть виявлятися перші клінічні ознаки, які свідчать про патологію печінки та жовчовивідних проток, що маніфестують у вигляді синдрому холестазу. Формування неонатального холестазу може бути зумовлене захворюваннями гепатобіліарної системи, а також сукупністю неспецифічних патологічних факторів перинатального періоду, тобто мати позапечінкове походження.

Незалежно від етіології холестазу терапія цієї категорії хворих передбачає призначення лікувально-го харчування, додаткового введення жиророзчин-

них вітамінів, а також використання жовчогінного препарату урсодеооксихолевої кислоти (УДХК). У випадку холестазу, зумовленого позапечінковими причинами (транзиторного), на тлі лікування відзначаються позитивна динаміка й поступове купірування патологічного стану. При захворюваннях печінки та жовчовивідної системи з метою уточнення причини та своєчасного призначення етіопатогенетичної терапії діти потребують поглибленого обстеження в умовах спеціалізованого відділення.

За останні роки розуміння основ та патофізіології багатьох хвороб печінки значно поглибилося. Впровадження нових підходів до діагностики та лікування, накопичений клінічний досвід дозволили встановити низку нових нозологічних форм. Враховуючи те, що ефективність лікування вроджених захворювань печінки залежить від строків їх початку, особливої значимості набуває проблема ранньої діагностики. Тому покращення якості допомоги новонародженим із неонатальною жовтяницею є можливим за оптимізації і стандартизації методик ведення новонароджених із неонатальним холестазом та методик профілактики і зниження частоти можливих тяжких наслідків неонатального холестазу.

Неонатальний холестаза, зумовлений позапечінковими причинами

У структурі позапечінкових причин формування неонатального холестазу провідне місце посідають стани, що супроводжуються розвитком гіпоксії або ішемії гепатобіліарної системи, гіперперфузією шлунково-кишкового тракту, метаболічним ацидозом та

застійною серцево-судинною недостатністю, стійкою гіпоглікемією. Порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи може виявлятися в дітей із гемолітичною хворобою новонароджених на тлі значного підвищення концентрації білірубину. При цьому відзначається зміна колоїдних властивостей жовчі та підвищення її в'язкості. У ряді випадків білірубін може виявляти безпосередню токсичну дію на мембрани гепатоцитів та мітохондрії клітин. Важливе місце посідають системні та локалізовані бактеріальні інфекції. Синтез та екскреція складного каскаду медіаторів запалення купферівськими клітинами, а також гепатоцитами та ендотеліальними клітинами синусоїд чинять безпосередню дію на утворення та екскрецію жовчі. Лікувальні заходи, що проводять новонародженим в умовах ВІГН, часто включають потенційно гепатотоксичні лікарські засоби, повне парентеральне харчування (ППХ), і це також спричинює порушення функціонального стану гепатобіліарної системи. Розвиток холестазу частіше відзначають у недоношених новонароджених при одночасній дії кількох патологічних та ятрогенних факторів на функції печінки та стан жовчних проток. В основі цих змін лежать різного ступеня вираженості деструктивні зміни жовчовивідних проток, порушення проникності мембран гепатоцитів та міжклітинних сполук, що в більшості випадків є оборотними при проведенні своєчасної терапії. Характерною особливістю неонатального холестазу, зумовленого позапечінковими причинами, є його залежність від тяжкості та тривалості патологічних станів перинатального періоду та дії ятрогенних факторів. У міру покращення загального стану дитини та результату основного захворювання в більшості випадків відбувається поступове зменшення холестазу. Проте остаточні його явища можуть зберігатися впродовж тривалого часу, до 6–8 місяців життя. Діагноз неонатального холестазу, що є ускладненням тяжкої внутрішньопечінкової патології, встановлюється при виявленні факторів, які сприяють його розвитку, та виключенні факторів гепатобіліарної системи.

Терапія у таких випадках включає адекватне лікування основного захворювання, обмеження використання потенційно гепатотоксичних ліків та препаратів крові. Показаним є призначення патогенетично обґрунтованої жовчогінної терапії препаратом урсодіоксихолевої кислоти.

Залежно від рівня ураження гепатобіліарної системи прийнято виділяти захворювання, що проявляються позапечінковим та внутрішньопечінковим холестазом, диференціальна діагностика між якими

базується на поєднанні трьох ознак: стійкості ахолії випорожнень, рівня ГГТ крові та візуалізації жовчного міхура при УЗД натще (табл. 1).

Позапечінковий холестаз

Постійний характер ахолії випорожнень, підвищення сироваткового рівня ферменту ГГТ, а також відсутність візуалізації жовчного міхура при УЗД натще є характерною ознакою позапечінкового холестазу, причинами розвитку якого у цьому віці можуть бути:

- атрезія позапечінкових жовчних проток (АПЖП);
- кіста загальної жовчної протоки;
- жовчні «пробки» та/або камені загальної протоки;
- стискання загальної жовчної протоки.

Найчастішою причиною позапечінкового холестазу та неонатального холестазу в цілому є **атрезія позапечінкових жовчних проток**, характерними ознаками якої є нижчезазначені.

1. У більшості випадків діти з АПЖП народжуються недоношеними з антропометричними показниками, що відповідають фізіологічній нормі.

2. Жовтяниця проявляється на 2-гу — 3-тю добу життя, тобто у звичні для фізіологічної жовтяниці строки. Приблизно у двох третин хворих відзначають наявність «світлого проміжку» — зменшення інтенсивності жовтяниці до кінця 1–2-го тижня життя з подальшим поступовим її наростанням та появою зеленуватого відтінку жовтяниці до кінця 1-го місяця.

3. Ахолия випорожнень є найбільш ранньою та постійною клінічною ознакою хвороби, її появі часто передують відходження меконію.

4. Характерною для АПЖП є відсутність гепатомегалії при народженні з подальшим збільшенням розмірів печінки та зміною її консистенції від еластичної до щільної протягом перших 2 місяців життя.

5. До 1-го місяця життя можливим є розвиток геморагічного синдрому (кровотеча зі слизових шлунко-кишкового тракту, пупкової ранки, внутрішньочерепний крововилив), зумовленого дефіцитом вітамін-К-залежних факторів згортання крові (протромбіновий індекс — ПТІ чи протромбіновий час) у результаті порушення процесів всмоктування вітаміну К у кишковокишечнику.

6. До 1–2-го місяців життя, як правило, формується дефіцит ваги, ступінь вираженості якого залежить від типу вигодовування дитини.

7. Найбільш ранньою лабораторною ознакою хвороби служить підвищення білірубину за рахунок

Таблиця 1. Диференціальна діагностика між позапечінковим та внутрішньопечінковим холестазом у новонароджених дітей

Тип холестазу. Показники	Позапечінковий холестаз	Внутрішньопечінковий холестаз
Стійкість ахолії випорожнень	Постійна	Непостійна
Рівень ГГТ крові	↑↑↑	↑ або ↓
Візуалізація ЖМ при УЗД	Не візуалізується	Візуалізується

Примітки: ЖМ — жовчний міхур; УЗД — ультразвукове дослідження.

прямої фракції у сироватці крові, що становить більше ніж 20 % від рівня загального білірубину.

8. Характерним є підвищення інших біохімічних маркерів холестази (гаммаглутамінтрансфераза, β -ліпопротеїди, холестерин, лужна фосфатаза, жовчні кислоти тощо), ступінь вираженості яких у динаміці зростає від мінімального підвищення протягом перших 2–3 тижнів життя до значного підвищення до 2–3 місяців.

9. Ферменти цитолізу (АЛТ, АСТ) підвищуються помірно та, як правило, відстрочено. У більшості випадків протягом перших 2–3 тижнів після народження ці показники залишаються в межах норми і потім поступово підвищуються.

10. Показники, що відображають білково-синтетичну функцію печінки (альбумін, фібриноген, ППІ тощо), на ранніх строках хвороби не змінюються.

11. Інформативним методом візуалізації гепатобіліарної системи є УЗД, при проведенні якого жовчний міхур натще не візуалізується або виявляється у вигляді гіперехогенного тяжа. У ряді випадків при атрезії жовчних проток виявляють розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, рідше — кісти у воротах печінки та поліспленію.

12. Додаткове діагностичне значення мають гепатобіліарна скінтиграфія, ретроградна холецистохолангіографія (РХПГ), магнітно-резонансна томографія та біопсія печінки. При гепатобіліарній скінтиграфії, що має досить високу чутливість та специфічність у хворих з АПЖП, відзначається відсутність надходження радіоізотопної речовини до кишечника разом із задовільною поглинальною на накопичувальною функцією печінки. Проведення РХПГ має цілу низку технічних обмежень у дітей перших місяців життя.

13. Морфологічне дослідження біоптату печінки показує різного ступеня вираженості згустки жовчі, проліферацію жовчних проток, набряк портальних трактів та фіброз.

14. Без хірургічного лікування вже до 5–6 місяців життя з'являються ознаки портальної гіпертензії, спленомегалія, а також шкірний свербіж та ксантоми, які в подальшому прогресивно наростають та свідчать про формування біліарного цирозу печінки.

Лікування атрезії позапечінкових жовчних проток включає проведення операції за Касаї, ефективність якої залежить від віку хворого. Найбільш оптимальними вважаються перші 2 місяця життя, у той час як у дітей віком понад 3 місяців ефективність цієї операції значно знижується.

Кіста загальної жовчної протоки у 2–5 % випадків викликає повне порушення прохідності жовчовивідної системи і є причиною позапечінкового холестази. У більшості випадків ці кісти комбінуються з АПЖП. Клініко-лабораторні прояви не відрізняються від симптомів, характерних для АПЖП. Разом із тим при проведенні УЗД виявляють порожнинне утворення в проекції загальної жовчної протоки. Певне діагностичне значення при кісті загальної жовчної протоки має гепатобіліарна скінтиграфія. Це дослідження

може бути використано для вибору тактики хірургічного втручання. Лікування включає видалення кісти та відновлення прохідності жовчовивідної системи. За відсутності АПЖП прогноз при кісті загальної жовчної протоки, як правило, є сприятливим.

Жовчні «пробки» та жовчні камені загальної жовчної протоки, які порушують його прохідність, зустрічаються вкрай рідко. Як правило, ознаки холестази виявляються раптово на тлі тяжкої позапечінкової перинатальної патології. При цьому найбільш інформативним методом діагностики є УЗД. Виявлення ехоцистичних включень у проекції загальної жовчної протоки, часто в поєднанні з розширенням передлежачої ділянки, свідчить про жовчні пробки або жовчні камені. Лікування включає жовчогінну терапію препаратами урсодеоксихолевої кислоти з розрахунку 15–20 мг/кг/добу. За неефективності консервативної терапії здійснюється хірургічна корекція.

Внутрішньопечінковий холестаз

Причини розвитку внутрішньопечінкового холестази:

1. Прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз (ПСВХ):

- I тип (хвороба Байлера);
- II тип (синдром Байлера);
- III тип (дефіцит MDR-3-гена).

2. Доброякісний сімейний внутрішньопечінковий холестаз.

3. Метаболічні порушення:

- дефіцит альфа-1-антитрипсину;
- галактоземія;
- фруктоземія;
- тирозинемія;
- порушення синтезу жовчних кислот унаслідок дефіциту ферментів;

— пероксисомальна недостатність (синдром Цельвейгера);

- неонатальний гемохроматоз;
- хвороба Німана — Піка типу С;
- мітохондріальна недостатність.

4. Інфекційні захворювання (вірусні, бактеріальні, викликані найпростішими).

5. Ендокринні порушення:

- гіпопітуїтаризм;
- гіпотиреоз.

6. Хромосомні порушення:

- трисомія 13, 17 або 18-ї хромосом.

7. Холестаз, пов'язаний із повним парентеральним харчуванням.

8. Холестаз, викликаний токсичною дією лікарських препаратів.

9. Інші:

- синдром Алажиля;
- несиндромальна форма гіпоплазії внутрішньопечінкових жовчних проток;
- перинатальний склерозуючий холангіт;
- ідіопатичний неонатальний гепатит.

Характерною особливістю захворювань печінки, що супроводжуються внутрішньопечінковим холе-

стазом, є непостійний характер ахолії випорожнень та візуалізація жовчного міхура при УЗД. При цьому сироватковий рівень ГГТ може бути як підвищеним, так і в межах норми. Низький рівень цього показника разом із підвищенням інших маркерів холестазу свідчить про порушення синтезу або екскреції жовчних кислот у генезі захворювання. Фермент ГГТ є мембранозв'язаним, що локалізується переважно в епітеліальних клітинах внутрішньопечінкових жовчних проток. Основним стимулом для його виділення служать ЖК. Отже, захворювання, за яких ЖК не надходять до внутрішньопечінкової жовчовивідної системи, не супроводжуватимуться підвищенням рівня цього ферменту. Варто також відзначити, що в більшості випадків низький рівень ГГТ поєднується з низьким рівнем холестерину сироватки крові.

Виявлення *внутрішньопечінкового холестазу із низьким рівнем ГГТ* є показанням для дослідження ЖК у крові та жовчі, а в дітей віком понад 3–6 місяців — оцінки вираженості шкірного свербіжу (рис. 1).

Значне підвищення ЖК (переважно первинних) у сироватці крові за їх відсутності або слідових кон-

центраціях у жовчі свідчить про порушення екскреції ЖК, що може бути в основі прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу 1-го і 2-го типів, а також рецидивуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу (PCBX). Диференціальна діагностика між цими захворюваннями базується на динамічному спостереженні хворого. При PCBX характерним є хвилеподібний перебіг захворювання із поступовим прогресуванням та формуванням цирозу печінки. PCBX має доброякісний характер, у міжпападний період будь-які ознаки хвороби відсутні.

Слідові концентрації жовчних кислот в сироватці крові та в жовчі при підвищенні проміжних продуктів їх синтезу в сироватці крові відображають порушення синтезу ЖК. Дві принципово різні причини зумовлюють порушення синтезу ЖК: дефіцит ферменту, відповідального за синтез ЖК, та пероксисомальні порушення. Диференціальна діагностика між цими станами базується на оцінці стану ЦНС та нирок, а також визначенні рівня довголанцюжкових жирних кислот. Для пероксисомальної недостатності характерними є патологічні зміни ЦНС та нирок,

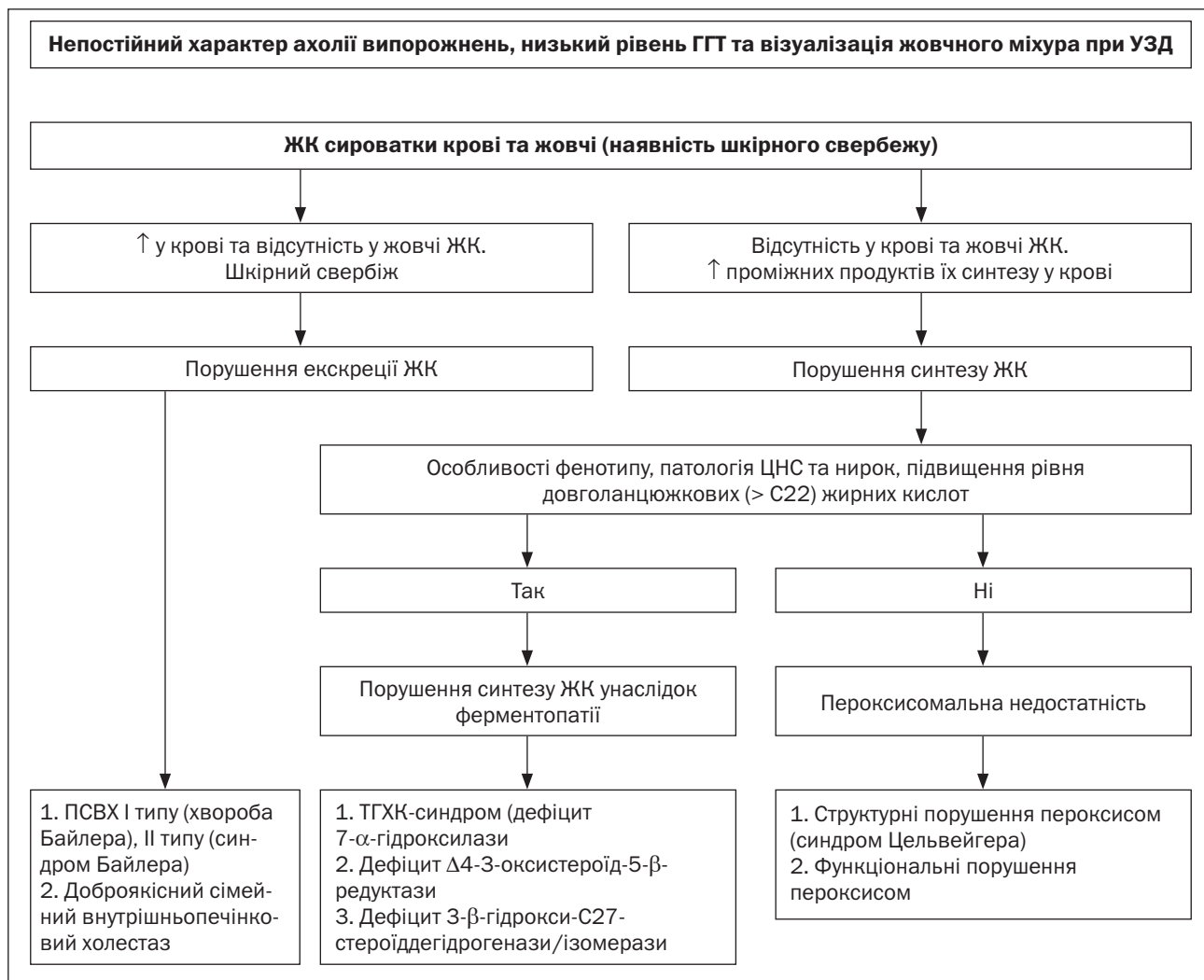


Рисунок 1. Диференціальна діагностика захворювань, зумовлених порушеннями синтезу або екскреції жовчних кислот

Примітка: ТГХК — тетрагідрохолева кислота.

а також підвищення рівня довголанцюжкових жирних кислот. Указані зміни не зустрічаються при порушенні синтезу ЖК унаслідок ферментопатій. Ураховуючи спадковий характер згаданих захворювань, їх підтвердженням можуть бути також результати молекулярно-генетичного тестування специфічного локусу.

Синдром внутрішньопечінкового холестазу з високим рівнем ГГТ сироватки крові включає широкий спектр захворювань і викликає найбільші діагностичні труднощі. Диференціальну діагностику між захворюваннями цієї групи слід розпочинати з оцінки загального стану хворого та поєднаних змін із боку інших органів або систем (рис. 2).

Інфекційні захворювання. Етіологічними факторами вродженого гепатиту в новонароджених дітей є віруси (цитомегалії, краснухи, герпесу, Коксакі, гепатиту В, С, рідко А), бактерії (лістерій, сифілісу, туберкульозу), токсоплазми та мікоплазми. При неонатальному сепсисі причиною розвитку гепатиту можуть бути *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *стрептокок групи В* і *Staphylococcus aureus*. У більшості випадків неонатальний або вроджений гепатит, викликаний вищезазначеними збудниками, є одним із проявів генералізованої інфекції. Виявлення ознак інфекційного процесу та характерного для тієї чи іншої інфекції симптомокомплексу є необхідною умовою для діагностики гепатиту. Більше ніж у 50 % випадків при внутрішньоутробній інфекції відзначаються лише реактивні зміни печінки. Характерною для гепатиту є комбінація синдрому холестазу з біохімічним синдромом цитолізу (підвищенням АЛТ, АСТ більше ніж у 8–10 разів при співвідношенні АЛТ/АСТ ≥ 1) і порушенням синтетичної функції печінки (зниження альбуміну, фібриногену, ПТІ тощо). Найбільш об'єктивним доказом неонатального гепатиту є результати морфологічного дослідження біоптату печінки, при якому виявляють типові для кожної ін-

фекції ознаки. Дослідження, що виявляють збудника та/або антитіла до нього, підтверджують діагноз. Терапія уродженого та неонатального гепатиту потребує специфічного лікування залежно від збудника, бактеріальні та паразитарні інфекції є показанням до антибактеріальної терапії з урахуванням чутливості.

Метаболічні порушення. Характерною особливістю захворювань, зумовлених метаболічними порушеннями, за винятком дефіциту α -1-антитрипсину, є патологічні зміни з боку інших органів, а також гіпоглікемія. Позапечінкові ознаки захворювання часто передують клініко-лабораторним проявам холестазу. У всіх випадках виявляють різного ступеня вираженості патологічні зміни ЦНС, нирок та очей. У цих хворих відзначають виражені зригування та блювоту, погану прибавку маси тіла, часті рідкі випорожнення, дратівливість, клінічні еквіваленти гіпоглікемії та низку інших ознак. При неонатальному гемохроматозі та мітохондріальній недостатності відзначається клінічна симптоматика поліорганної недостатності. При галактоземії та фруктоземії існує зв'язок між початком ентерального харчування або введенням до раціону продуктів, що містять фруктозу або сахарозу, і проявом перших ознак захворювання. Характерними особливостями тирозинемії є «капустяний» запах та фітофобія, пов'язана із розвитком кератиту. При метаболічних порушеннях, як і при інфекційних захворюваннях, існує характерний для кожного захворювання симптомокомплекс, що відіграє важливу роль у діагностиці. Результати біопсії печінки, а також специфічні дослідження, що виявляють відповідні ферментні дефекти та підвищення відповідних метаболітів у крові та сечі, підтверджують діагноз.

Перше місце за частотою зустрічальності серед метаболічних хвороб посідає галактоземія, при якій прогноз залежить від своєчасного виявлення та раннього призначення лікування. Галактоземія є спадковим захворюванням, що включає патоло-

Порушення загального стану	+	Патологічні зміни з боку інших органів
Ні		Так
<p>Метаболічні порушення:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Дефіцит α-1-антитрипсину Захворювання із переважним ураженням внутрішньопечінкових жовчних проток: — синдром Алажіля — несиндромальна форма гіпоплазії жовчних проток — перинатальний склерозуючий холангіт — прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза III типу (дефект MDR-3-гена) 		<p>Інфекційні захворювання</p> <p><i>Ендокринні порушення:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — гіпопітуїтаризм — гіпотиреоз <p><i>Метаболічні порушення:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — галактоземія — тирозинемія — фруктоземія — неонатальний гемохроматоз — хвороба Німана — Піка типу С — мітохондріальна недостатність — хромосомні порушення — повне парентеральне харчування — токсична дія ліків — ідіопатичний неонатальний гепатит

Рисунок 2. Диференціальна діагностика між захворюваннями, що проявляються внутрішньопечінковим холестазом із високим ГГТ у новонароджених дітей

гічні зміни з боку печінки, нирок, ЦНС та очей. Це захворювання трапляється із частотою 1 : 50 000 (1 : 18 000–1 : 180 000) живонароджених новонароджених. Захворювання має автосомно-рецесивний тип успадкування, пов'язаний із 9-ю хромосою. В основі цього захворювання лежить дефіцит ферменту галактоза-1-фосфат-уридилтрансферази, що бере участь у перетворенні галактози на глюкозу. У патогенезі галактоземії виділяють два основних механізми. Перший пов'язаний зі зменшенням синтезу високоенергетичних сполук (АТФ, ГТФ, ЦТФ), а також пригніченням ферментів глюконеогенезу та утворенням глюкози з глікогену, що призводить до тяжких метаболічних порушень у клітинах різних органів. Другим уражаючим фактором є синтез токсичних сполук, таких як галактитол, галактонат та галактонолактон. Галактитол має здатність проникати до кришталика ока, призводячи до підвищення осмотичного тиску, електrolітичних порушень, денатурації білка з формуванням катаракти. Крім того, поступово зростаюча концентрація галактитолу в сироватці крові протягом тривалого часу може призводити до утворення глюкози та сприяти розвитку цукрового діабету. Інші метаболіти, що синтезуються із галактоза-1-фосфату, чинять безпосередню гепато-, нейроно- та нефротоксичну дію, а також викликають гемоліз еритроцитів.

Перші клінічні прояви захворювання у вигляді синдрому холестазу з'являються через декілька годин або днів після початку годування дитини грудним молоком або штучними сумішами, що містять галактозу. Холестази можуть передувати зригування, діарея, погана прибавка маси тіла та інші загальні симптоми. Одночасно із залученням до патологічного процесу печінки відзначаються зміни з боку органа зору (формування катаракти), ЦНС (першим симптомом ураження якої є ознаки внутрішньочерепної гіпертензії) та нирок (переважно канальцеві недостатність із розвитком гіперхлоремічного ацидозу, альбумінурії, аміноацидурії, галактозурії). Нерідко продукти метаболізму галактози викликають загальні симптоми інтоксикації організму з розвитком септичного процесу. У віці 3–6 місяців життя при тривалому надходженні галактози із їжею розвивається цироз печінки.

Перинатальна діагностика включає визначення активності галактозо-1-фосфатуридилтрансферази у культурі амніоцитів або ворсинках хоріона. У випадку зниженої активності цього ферменту необхідно виключити галактозу з дієти жінки. До того ж народження дитини з галактоземією є показанням для виключення галактози з дієти жінки під час повторних вагітностей. Діагноз галактоземії встановлюють на підставі підвищеного вмісту галактози в сироватці крові, редуруючих речовин у сечі, дефіциту ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази в еритроцитах, лейкоцитах та гепатоцитах. Можливим також є генетичне тестування специфічного локусу.

Основним методом лікування є дієта із повним виключенням галактози та лактози. Своєчасний по-

чаток лікувального харчування призводить до повного одужання хворого. Контроль за ефективністю лікувального харчування доцільно проводити шляхом визначення галактозо-1-фосфату в еритроцитах. Прийнятним вважається підвищення рівня цього метаболіту до 3 мг/дл. При своєчасному призначенні лікувального харчування прогноз є сприятливим.

Ендокринні порушення. Синдром холестази є одним із проявів гіпотиреозу або гіпопітuitarизму, які мають типові клініко-лабораторні прояви. Низький рівень відповідних гормонів підтверджує діагноз. Уроджені ендокринні порушення є показанням до проведення замісної гормональної терапії.

Токсична дія ліків. У більшості випадків при холестази, викликаному токсичною дією лікарських препаратів, існує вказівка про використання потенційно гепатотоксичних ліків, що має певне значення в діагностиці. До потенційно гепатотоксичних препаратів відносять деякі антибіотики (еритроміцин, лінкоміцин, клавуланову кислоту, ампіцилін, левоміцетин, гентаміцин, цефалоспорини I покоління, тіенам), сечогінні (лазикс), нестероїдні протизапальні препарати (індометацин), нітрофурані (фурагін, 5-НОК), сульфаніламідні препарати, антиконвульсанти, нейролептики. Лікування токсичного ураження печінки передбачає виключення потенційно гепатотоксичних ліків, жовчогінну та посиндромну терапію.

Тривале повне парентеральне харчування. Холестаз, зумовлений тривалим повним парентеральним харчуванням, може діагностуватися в новонароджених, які отримують ППХ більше ніж 2 тижні, та в дітей більш старшого віку — більше ніж 3–4 тижні. Після початку ентерального харчування характерним є зменшення ознак холестази. Найбільш ефективним етіопатогенетичним лікуванням при цьому є максимальний ранній початок ентерального харчування, а також жовчогінна терапія.

Ідіопатичний неонатальний гепатит. Діагноз ідіопатичного неонатального гепатиту встановлюється при виключенні всіх відомих причин розвитку синдрому холестази та виявленні гігантоклітинної трансформації гепатоцитів при гістологічному дослідженні біоптату печінки. Характерною особливістю захворювань із переважним ураженням внутрішньопечінкових жовчних проток, а також дефіциту α -1-антитрипсину є задовільне самопочуття хворих та відсутність патологічних змін інших органів та систем (табл. 2). Дефіцит α -1-антитрипсину протягом першого місяця життя проявляється синдромом холестази, тоді як патологічні зміни з боку легень розвиваються значно пізніше, після 3–5 років життя. Діагностичне значення має низький сироватковий рівень α -1-антитрипсину та α -1-глобуліну.

До цієї підгрупи **синдром Алажиля** належить умовно. Для нього характерними є аномалії та/або вади розвитку інших органів, проте в більшості випадків вони не мають клінічного значення. Діагностика синдрому Алажиля базується на виявленні характерних особливостей фенотипу та 2 або більше типових аномалій та/або вад розвитку інших органів: вияв-

лення ознак внутрішньоутробної гіпотрофії (вагостовий показник для доношених новонароджених, відповідність ваги при народженні гестаційному віку при передчасних пологах); виявлення фенотипових особливостей (широкий, виступаючий лоб, гіпоплазія середньої третини обличчя, глибоко посаджені, широко розставлені очі (гіпертелоризм), довгий прямий ніс із потовщенням на кінчику, виступаюче підборіддя, рідка дерматогліфіка та ін.); ЕхоКГ (периферійний стеноз або гіпоплазія легеневої артерії); консультація офтальмолога (задній або передній ембріотоксон); рентген хребта — пряма проекція (розщеплення тіл хребців у вигляді «метелика»). Рідше при даному синдромі зустрічаються аномалії сечовидільної системи та інших органів.

Для підтвердження діагнозу проводиться пункція та біопсія печінки, при якій виявляють гіпоплазію внутрішньопечінкових жовчних проток. Етіопатогенетичне лікування цього синдрому відсутнє. При формуванні цирозу печінки та відсутності грубих вад серця або нирок єдиним радикальним методом лікування є трансплантація печінки. Відсутність симптомокомплексу, характерного для синдрому Алажиля, є підставою для проведення пункційної біопсії печінки та, за показаннями, ретроградної або черезшкірної холангіографії. Виявлення гіпоплазії внутрішньопечінкових жовчних проток (за відсутності характерних для синдрому Алажиля ознак) свідчить про несиндромальну форму гіпоплазії внутрішньопечінкових жовчних проток. Виявлення проліферації жовчних проток потребує додаткового проведення ретроградної або черезшкірної холангіографії. Деформація жовчних проток, що виявляється при холангіографії, у поєднанні із проліферацією жовчних проток при гістологічному дослідженні біоптату печінки дозволяє встановити діагноз перинатального склерозуючого холангіту. Відсутність змін при цьому обстеженні свідчить про прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз 3-го типу, підтвердженням якого є відсутність фосфоліпідів у жовчі.

Симптоматичне лікування

Симптоматичне лікування спрямоване на профілактику та лікування ускладнень синдрому холестази, що тривало зберігається, та цирозу печінки, що формується. При всіх захворюваннях, що проявляються синдромом холестази, за винятком атрезії позапечінкових жовчних проток, кісти загальної жовчної протоки та порушення синтезу жовчних кислот, унаслідок ферментопатії, показаним є проведення жовчогінної терапії препаратом урсодеоксихолевої кислоти. Використання інших жовчогінних препаратів має обмеження в дітей перших місяців життя, оскільки багато з них містять висушену жовч великої рогатої худоби і, отже, первинні ЖК, утворення яких у дітей цього віку і так є значним. Урсодеоксихолева кислота являє собою нетоксичну третинну жовчну кислоту, що в нормі міститься в жовчі людини в невеликій кількості (не більше ніж 5 % від загального

пулу жовчних кислот). Вона є більш полярною та гідрофільною порівняно з іншими ЖК. Ці властивості зумовлюють практично повну відсутність токсичності даної сполуки, а також її високу холекінетичну активність.

Спектр терапевтичної дії УДХК включає декілька основних механізмів:

1. УДХК утворює змішані міцели з неполярними гідрофобними ЖК, що значно зменшує потенціал їх токсичності та посилює їх екзоцитоз шляхом активації кальцій-залежної альфа-протеїнкінази.

2. УДХК індукує холerez, багатий на бікарбонати, що призводить до збільшення пасажу жовчі та стимулює виведення токсичних ЖК та білірубину.

3. Неполарні димери цієї ЖК вбудовуються у внутрішній шар мембран гепатоцитів, стабілізуючи їх структуру.

4. УДХК має властивість зменшувати всмоктування токсичних та ліпофільних ЖК та інших компонентів жовчі у клубовій кишці.

5. УДХК знижує експресію антигенів головного комплексу гістосумісності (HLA 1-го класу на гепатоцитах та HLA 2-го класу на епітеліальних клітинах жовчних проток), що зумовлюють активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Препарат урсодеоксихолевої кислоти Укрлів® суспензія (Україна, ТОВ «Кусум Фарм») призначають із розрахунку 10 мг/кг/добу. Включення до комплексної програми лікування неонатального холестази вітчизняного препарату Укрлів® (урсодеоксихолева кислота) сприяє швидкій регресії симптомів у новонароджених з перинатальною патологією.

Для забезпечення нормального темпу росту таким дітям необхідно збільшити білкову та калорійну навантаження порівняно із здоровими дітьми, а також уміст у дієті середньоланцюжкових тригліцеридів (СЛТ). При цьому важливою умовою є збалансованість раціону харчування. Це може бути досягнуто шляхом застосування спеціальної лікувальної дієти. Якщо це не дає бажаного ефекту, харчування проводиться через назогастральний зонд або здійснюється часткове парентеральне харчування.

За наявності грудного молока та відсутності протипоказань до його прийому в дитини слід призначати ферментні препарати або комбінувати грудне молоко з лікувальною сумішшю, що містить СЛТ. За відсутності грудного вигодовування потребу дітей в основних харчових інгредієнтах може бути досягнуто при застосуванні лікувального харчування, що містить СЛТ, або проведенні часткового парентерального харчування. Важливим компонентом є жиророзчинні вітаміни та мікроелементи, дефіцит яких відзначається у всіх хворих із синдромом холестази, що тривало зберігається. Рекомендовані дози жиророзчинних вітамінів та мікроелементів наведено в табл. 2.

Таким чином, неонатальний холестаз є однією із ранніх ознак широкого спектра хвороб печінки та жовчних проток, а також може мати позапечінкове походження. Ефективність лікування багатьох спад-

Таблиця 2. Дози вітамінів та мікроелементів, рекомендовані хворим із синдромом холестазу

Назва	Доза	Спосіб введення	Кратність
Вітамін D	30 000–60 000 МО 5000–8000 МО*	В/м Per os	1 раз на місяць 1 раз на добу
Вітамін А	25 000–50 000 МО 5000–20 000 МО*	В/м Per os	1 раз на місяць 1 раз на добу
Вітамін Е	10 мг/кг 25 МО/кг/добу*	В/м Per os (tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate)	1 раз на 2 тижні
Вітамін К (вікасол)	1 мг/кг (max 10 мг)	Per os, в/м	1 раз на 1–2 тижні
Кальцій	50 мг/кг**	Per os	1 раз на добу
Фосфор	25 мг/кг	Per os	1 раз на добу
Цинк (цинк сульфат)	1 мг/кг	Per os	1 раз на добу

Примітки: * — за відсутності моніторингу рівня вітамінів у крові слід надавати перевагу пероральному способу введення; ** — із розрахунку елементарного Са, відношення Са/F2.

кових та уроджених захворювань гепатобіліарної системи залежить від строків її початку і, отже, визначає необхідність їх ранньої діагностики. Алгоритм диференціальної діагностики передбачає оптимальний перелік досліджень, необхідний для встановлення діагнозу в максимально короткий термін.

Список літератури

1. Алажиль А., Одьвер М. Заболевания печени и желчных путей у детей. — М.: Медицина, 1982.
2. Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дьяконова Г.В., Володина И.И., Пучкова А.А. Особенности лечебного питания детей первых месяцев жизни с прогрессирующими заболеваниями гепатобилиарной системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 3. — С. 59–63.
3. Дегтярева А.В., Пыков М.И., Разумовский А.Ю. Заболевания гепатобилиарной системы. Глава 13 // Неонатология. Национальное руководство / Под редакцией Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Клименко Т.М., Каранетян О.Ю., Каратай О.С., Мельничук О.П. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты у новорожденных с холестазом // Сучасна педиатрія. — 2012. — № 6. — С. 17–20.
5. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Володин Н.Н., Туманова Е.Л., Разумовский А.Ю., Албегова М.Б. Билиарная атрезия. — М., 2007.
6. Рейзис А.Р., Никитина Т.С. Урсодезоксихолевая кислота как фоновая терапия заболеваний гепатобилиарной системы у детей и подростков // Российский гастроэнтерологический журнал. — 2001. — 1. — С. 86–91.
7. Щербаков П.Л. Синдром холестаза у детей: взгляд изнутри // Доктор.Ру. — 2006. — № 1. — С. 15–17.
8. Akiyama H., Okamura Y., Nagashima T. et al. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency associated with biliary atresia: summary of 15 cases and review of the literature // *Pediatr. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 42, № 6. — P. 62–7.

9. Bernard O. Neonatal cholestasis // *Arch. Pediatr.* — 2006. — Vol. 13, № 1. — P. 20–3.

10. Chen C.Y., Tsao P.N., Chen H.L. et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis // *J. Pediatr.* — 2004. — Vol. 145. — № 3. — P. 317–21.

11. Escobar M.A., Jay C.L., Brooks R.M., West K.W., Rescorla F.J., Molleston J.P., Grosfeld J.L. Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy // *J. Pediatr. Surg.* — 2006. — 41, 1. — P. 99–103.

12. Francavilla R. Hepatitis and cholestasis in infancy: clinical and nutritional aspects // *Acta Paediatrica.* — 2007. — Vol. 92, Issues 441. — P. 101–104.

13. Frederick J.S. Neonatal Cholestasis // *Pediatrics in Review.* — 2004. — Vol. 25. — P. 388–396.

14. Haber B.A., Russo P. Biliary atresia // *Gastroenterology Clinics of North America.* — 2003. — Vol. 32. — P. 891–911.

15. Kaufman and Fairchild. Infections in very low birth weight infants // *Clin. microbiol. Rev.* — 2004. — Vol. 17. — P. 638–680.

16. Owings E., Georgeson K. Management of cholestasis in infants with very low birth weight // *Seminars in Pediatric Surgery.* — 2000. — Vol. 9, 2. — P. 96–102.

17. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets // *Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 28. — P. 4445–51.

18. Infectious diseases of the fetus and newborn infant / Remington J.S., Klein J.O. (eds). — 6th ed. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2006.

19. Robinson D.T., Ehrenkranz R.A. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants // *J. Pediatr.* — 2008 Jan. — 152(1). — P. 59–62. Epub 2007 Oct 26.

20. Schreiber R.A., Kleinman R.E. Biliary atresia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — Vol. 35. — S11–S16.

21. Steinbach M., Clark R.H., Kelleher A.S. et al. Demographic and nutritional factors associated with prolonged cholestatic jaundice in the premature infant // *J. Perinatol.* — 2008. — 28(2). — P. 129–35.

Отримано 26.08.13 □

Клименко Т.М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ХОЛЕСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Резюме. В статье представлены алгоритм проведения дифференциальной диагностики и подходы к лечению синдрома холестаза у новорожденных детей.

Ключевые слова: синдром холестаза, новорожденные, лечение, урсодезоксихолевая кислота.

Klymenko T.M.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHOLESTASIS SYNDROME IN NEWBORNS

Summary. The paper presents an algorithm for differential diagnosis and approaches to the treatment of cholestasis syndrome in newborns.

Key words: cholestasis syndrome, newborns, treatment, ursodeoxycholic acid.