

# Диференційна діагностика та лікування синдрому холестазу у новонароджених

У рамках X конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», який відбувся 6-8 жовтня в м. Києві, багато доповідей було присвячено проблемам неонатології. Завідувач кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Тетяна Михайлівна Клименко розповіла про синдром холестазу у новонароджених.

— Гіпербілірубінемія в перші дні життя може бути зумовлена як фізіологічними, так і патологічними причинами і 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 і темного кольору сечі свідчить про порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи — неонатальний холестааз. Лабораторним підтвердженням цього синдрому є підвищення прямої фракції білірубину більш ніж на 15-20% від рівня загального, збільшення концентрації холестерину, бета-ліпопротеїдів, жовчних кислот (ЖК), а також рівня ферментів лужної фосфатази і гама-глутамінтрансферази (ГГТ).

Причинами синдрому холестазу в період новонародженості можуть бути морфофункціональні особливості печінки та жовчних проток, які характеризуються високим рівнем синтезу ЖК та незрілістю їх печінково-кишкової циркуляції. Крім того, вже 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 зумовлено 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 лікувального харчування, додаткового введення жиророзчинних вітамінів, а також використання жовчогінного препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). У випадку холестазу, зумовленого позапечінковими причинами (транзитного), на тлі лікування відзначається позитивна динаміка і 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.

Враховуючи те, що ефективність лікування вроджених захворювань печінки залежить від терміну його початку, особливої значимості набуває проблема

ранньої діагностики. Покращення якості допомоги новонародженим з неонатальною жовтяницею є можливим за оптимізації і стандартизації методик ведення новонароджених із неонатальним холестазом та методик профілактики й зниження частоти ймовірних важких наслідків неонатального холестазу.

У структурі позапечінкових причин формування неонатального холестазу провідне місце посідають стани, що супроводжуються розвитком гіпоксії або ішемії гепатобіліарної системи, гіпоперфузією шлунково-кишкового тракту, метаболічним ацидозом та застійною серцево-судинною недостатністю, стійкою гіпоглікемією. Порушення екскреторної функції гепатобіліарної системи може виявлятися у дітей із гемолітичною хворобою новонароджених на тлі значного підвищення концентрації білірубину. При цьому відзначається зміна колоїдних властивостей жовчі та підвищення її в'язкості. У деяких випадках 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 синусоїдів чинить безпосередню дію на утворення та екскрецію жовчі. Лікувальні заходи, що проводять новонародженим в умовах ВІГН, часто включають потенційно гепатотоксичні лікарські засоби, повне парентеральне харчування, які також сприяють порушенню 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 є у більшості випадків оборотними у разі проведення 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 розв'язання

основного захворювання, у більшості випадків відбувається поступове зменшення холестазу. Проте остаточні його явища можуть зберігатися впродовж тривалого часу, до 6-8 місяців життя. Терапія неонатального холестазу, що є ускладненням тяжкої внутрішньопечінкової патології, включає адекватне лікування основного захворювання, обмеження використання потенційно гепатотоксичних ліків та препаратів крові. Показаним є призначення патогенетично обґрунтованої жовчогінної терапії препаратом УДХК.

Залежно від рівня ураження гепатобіліарної системи прийнято виділяти захворювання, що проявляються позапечінковим та внутрішньопечінковим холестазом, диференційна діагностика яких базується на поєднанні трьох ознак: стійкість ахолії випорожнень, рівень ГГТ крові та візуалізація жовчного міхура при УЗД натще.

Постійний характер ахолії випорожнень, підвищення сироваткового рівня ферменту ГГТ, а також відсутність візуалізації жовчного міхура при УЗД натще є характерною ознакою позапечінкового холестазу.

Характерною особливістю захворювань печінки, що супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом, є непостійний характер ахолії випорожнень та візуалізації жовчного міхура при УЗД. При цьому сироватковий рівень ГГТ може бути як підвищеним, так і в межах норми. Низький рівень

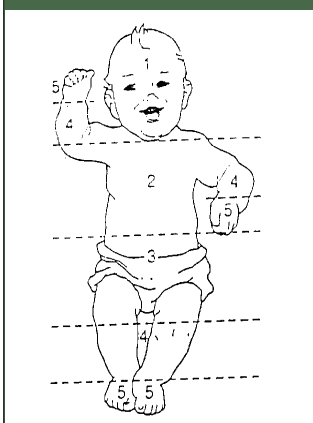
цього показника разом із підвищенням інших маркерів холестазу свідчить про порушення синтезу або екскреції ЖК у генезі захворювання. Фермент ГГТ є мембранопов'язаним, локалізується переважно в епітеліальних клітинах внутрішньопечінкових жовчних проток. Основним стимулом для його виділення слугують ЖК. Отже захворювання, за яких ЖК не надходять до внутрішньопечінкової жовчовивідної системи, не супроводжуватимуться підвищенням рівня цього ферменту. Варто також відзначити, що у більшості випадків низький рівень ГГТ поєднується з низьким рівнем холестерину сироватки крові.

Виявлення внутрішньопечінкового холестазу з низьким рівнем ГГТ є показанням для дослідження ЖК у крові та жовчі, а у дітей віком понад 3-6 місяців — оцінки вираженості шкіряного свербежу.

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

Симптоматичне лікування спрямовується на профілактику та лікування ускладнень синдрому холестазу, що тривало зберігається, та цирозу печінки, що формується. При всіх захворюваннях, які є проявом синдрому холестазу, за винятком атрезії позапечінкових жовчних проток, кісти загальної жовчної протоки та порушення синтезу ЖК внаслідок ферментопатії, показаним є проведення жовчогінної терапії препаратом УДХК. У дітей перших місяців життя використання інших жовчогінних препаратів має обмеження, оскільки багато з них містять висушену жовч великої рогатої худоби і, отже,

## Методика клінічного обстеження і оцінки жовтяниці



### Колір шкірних покривів

- Огляд на наявність жовтяничного забарвлення шкірних покривів необхідно проводити у повністю роздягненої дитини в умовах достатнього (оптимально денного) освітлення. Для цього здійснюється легке натискання на шкіру дитини до рівня підшкірної основи.

### Поширеність жовтяничного забарвлення шкірних покривів

- Для оцінки етапності появи жовтяниці доцільне використання модифікованої шкали Крамера

| Зона           | 1   | 2   | 3   | 4   | 5          |
|----------------|-----|-----|-----|-----|------------|
| ЗБС (мкмоль/л) | 100 | 150 | 200 | 250 | Більше 250 |

Рис. Етапність появи жовтяничного забарвлення шкіри у доношених новонароджених залежно від орієнтовного рівня білірубину (модифікація шкали Крамера)

При виявленні забарвлення шкірних покривів дитини в зонах 3-5 рекомендується обов'язкове визначення ТКБ або загального білірубину сироватки крові (ЗБС).

*Надійний оберіг печінки!*

**УкрЛів®** суспензія – сучасний гепатопротектор комплексної дії

- Холеретична дія
- Цитопротекторна дія

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.  
УКРЕП® РП. МОЗ України № UA/11750/02/01 від 11.10.11. Склад. Діюча речовина: урсодезоксихолева кислота; 5 мл суспензії містить урсодезоксихолевої кислоти 250 мг. Лікарська форма. Суспензія оральна. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. Показання. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенованого цирозу печінки. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Побічні реакції. Порушення з боку шлунковокишкового тракту, порушення з боку печінки та жовчного міхура, реакції гіперчутливості. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, Г.Г. Шеф, к.м.н.,  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Стеноз підзв'язкового простору у дітей у практиці лікаря загальної практики

На сьогодні актуальною проблемою в педіатрії, дитячій пульмонології, ЛОР-практиці є стеноз підзв'язкового простору (СПП). Це зумовлено частотою захворювання, ускладненнями, необхідністю надавати невідкладну допомогу. СПП має й інші назви: круп, несправжній круп, набряково-інфільтративний стеноз гортані, гострий стенозуючий ларинготрахеобронхіт; в англо-американській літературі – гострий спастичний круп – від шотландського слова scoure – «каркати»).

СПП – це гострий ларингіт або ларинготрахеобронхіт, який супроводжується явищами спазматичного стенозу гортані та проявляється осиплістю голосу, гавкаючим кашлем та шумним диханням з утрудненим вдихом; може розвинутися в будь-якому віці, але виникає переважно у дітей раннього віку (від 3 міс до 3 років).

- Основні причини розвитку СПП:**
- у переважній більшості випадків – гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ – грип, парагрип, аденовірусна інфекція, респіраторно-синцитіальна інфекція), кір, герпетична інфекція, асоціації вірусних інфекцій;
  - бактеріальні інфекції (стрептококова, стафілококова, скарлатина, дифтерія – істинний круп та ін.);
  - вірусно-бактеріальні асоціації;
  - алергічні реакції (набряк Квінке, анафілактичний шок тощо).

СПП виникає внаслідок запального процесу в слизовій оболонці з розвитком набряку та інфільтрації слизової оболонки гортані та трахеї (перш за все підскладкового простору); спазму м'язів гортані, трахеї та бронхів; гіперсекреції в'язкого слизу. Навіть незначне набухання слизової верхніх дихальних шляхів у дітей раннього віку, особливо підзв'язкового простору, призводить до значного звуження цих шляхів і збільшення опору повітряному потоку (наприклад, збільшення на 1 мм слизової внаслідок набряку гортані зумовлює її звуження до 50%).

### Діагностичні критерії

Стенотичне дихання з утрудненим вдихом (інспіраторна задишка), грубим (гавкаючим) кашлем і осиплим голосом частіше розвивається в нічний час. Набряк швидко прогресує. Тяжкість стану дитини обумовлюють ступінь СПП і можливість дитячого організму до компенсації дихальних розладів.

Виділяють чотири ступені тяжкості стенозу.

**I ступінь** (компенсований стеноз, стадія крупозного кашлю): стан дитини середньої тяжкості, сиплий голос, гавкаючий кашель, незначне подовження вдиху, непостійна інспіраторна задишка під час фізичного навантаження, неспокою і плачу. Ступінь інспіраторних зусиль може бути різним. Ціаноз відсутній при диханні кімнатним повітрям, може з'являтися у разі фізичного навантаження та під час плачу. У спокійному стані у дитини дихання рівне, немає втягування податливих ділянок грудної клітки, шкіра звичайного кольору. Показники кислотно-лужного стану (КЛС) крові в межах норми.

**II ступінь** (субкомпенсований стеноз, стенотична стадія) характеризується тяжким загальним станом дитини. Пацієнт є збудженим, неспокійним. Дихання шумне, чути на відстані, посилюється у разі хвилювання, плачу. Постійна інспіраторна задишка (навіть у спокої), що наростає та супроводжується участю допоміжної мускулатури в акті дихання з втягуванням податливих місць грудної

клітки (над- та підключичних ділянок, яремної ямки, міжреберних проміжків), западінням груднини, симптомом гоїдалки, який однаково проявляється при кожному вдихові. Стридорозне шумне дихання переривається приступами грубого гавкаючого кашлю. На тлі жорсткого дихання над легеньми можуть прослуховуватися різнокаліберні вологі хрипи. Голос у дитини сиплий, захриплий. Шкірні покриви бліді, з періоральним ціанозом. Частота серцевих скорочень (ЧСС) перевищує норму на 10-15%. За даними КЛС – гіпоксемія, гіпокапнія, субкомпенсований метаболічний ацидоз із дефіцитом основ.

**III ступінь** (декомпенсований стеноз, передасфіктична стадія) характеризується дуже важким станом дитини. Різка блідість шкіри, ціаноз губ, кінчика носа, пальців. Холодний піт. Дитина то збуджена, то втрачає свідомість, наростають симптоми дихальної недостатності у вигляді інспіраторної задишки з вираженим втягуванням усіх поступливих місць грудної клітини та епігастрію. Дихання часте, парадоксальне, прогресують гемодинамічні розлади – виражена тахікардія, аритмії, глухість серцевих тонів, «мармуровість» шкіри. Над легеньми прослуховуються розсіяні вологі хрипи, особливо на висоті вдиху – як загроза альвеолярного набряку легень, можлива відсутність дихання в задньобронхіальних відділах легень при аускультатії. Ослаблений або відсутній кашльовий дренаж. За даними КЛС – прогресують гіпоксемія (PaO<sub>2</sub> знижується до 50 мм рт.ст.), гіперкапнія, декомпенсований метаболічний ацидоз, дефіцит основ.

**IV ступінь** (асфіксія) характеризується вкрай тяжким станом дитини. Зникають симптоми гоїдалки, шум під час вдиху. Адинамія. Ціаноз. Утрата свідомості. Дихання дитини поверхневе, аритмія дихання. Тони серця глухі, брадикардія. Артеріальний тиск (АТ) не визначається. Пульс ниткоподібний або відсутній. Можливі судоми. Зіниці розширені. Наступає зупинка серцевої діяльності й дихання. За результатами КЛС – рН біля 7,0; PaO<sub>2</sub> до 20 мм рт.ст.; PaCO<sub>2</sub> >100 мм рт.ст.

Необхідне проведення диференційної діагностики між справжнім і несправжнім крупом (табл. 1).  
Вирішальним у виборі терапії може бути визначення рівня порушень прохідності верхніх дихальних шляхів (табл. 2).

### Продовження на стор. 57.

| Таблиця. Укрлів суспензія 250 мг/5 мл |                         |                              |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Маса дитини, кг                       | Доза препарату, мг/добу | Кількість суспензії, мл/добу |
| 1,0                                   | 10-15                   | 0,2-0,3                      |
| 2,0                                   | 20-30                   | 0,4-0,6                      |
| 3,0                                   | 30-45                   | 0,6-0,9                      |
| 4,0                                   | 40-60                   | 0,8-1,2                      |
| 5,0                                   | 50-75                   | 1,0-1,5                      |

Препарат УДХК Укрлів (Україна, ТОВ «Кусум Фарм») призначають із розрахунку 10 мг/кг/добу (табл.). Для забезпечення нормального темпу росту дітям із холестазом необхідно збільшити білкові і калорійне навантаження порівняно до здорових дітей, а також вміст у дієті середньоланцюгових тригліцеридів (СЛТ). При цьому важливою умовою є збалансованість раціону харчування. Це може бути досягнуто шляхом застосування в раціоні спеціальної лікувальної дієти. Якщо це не призводить до бажаного ефекту, харчування проводиться через назогастральний зонд або здійснюється часткове парентеральне харчування.

За наявності грудного молока та відсутності протипоказань до його прийому дитині слід призначати ферментні препарати або комбінувати грудне молоко із лікувальною сумішшю, що містить СЛТ. За відсутності грудного вигодовування потреба дітей в основних харчових інгредієнтах задовольняється за рахунок застосування лікувального харчування, що містить СЛТ, або проведення часткового парентерального харчування. Важливим компонентом є жиророзчинні вітаміни та мікроелементи, дефіцит яких відзначається у всіх хворих із синдромом холестазу, що тривало зберігається.

Таким чином, неонатальний холестаз є однією з ранніх ознак широкого спектра хвороб печінки та жовчних проток, а також може мати позапечінкове походження. Ефективність лікування багатьох спадкових та уроджених захворювань гепатобіліарної системи залежить від терміну її початку і, отже, визначає необхідність їх ранньої діагностики.



| Таблиця 1. Диференційна діагностика несправжнього крупа та дифтерійного крупа |                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ознаки                                                                        | Вірусний ларинготрахеїт                                                      | Дифтерійний круп                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Вік                                                                           | Частіше 1-3 роки                                                             | До 6 міс хворіють рідко                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Преморбідний фон                                                              | Ексудативний діатез, паратрофія, повторна ГРВІ, наявність алергічних реакцій | Відсутність щеплень проти дифтерії або низький рівень антитоксичного імунітету (вміст анти毒素у в крові <0,03 АО в 1 мл крові)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Схильність до рецидивів                                                       | Пов'язана з повторними ГРВІ                                                  | Відсутня                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Початок захворювання                                                          | Гострий                                                                      | Поступовий (1-3 доби)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Інтоксикація                                                                  | Пов'язана з ГРВІ                                                             | При ізольованому крупі не буває                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Голос, кашель                                                                 | Осиплість голосу, гавкаючий кашель                                           | Осиплість голосу до афонії, грубий гавкаючий кашель на початку захворювання, потім беззвучний                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Катаральний синдром                                                           | Нежить, гіперемія зіву                                                       | При ізольованому крупі немає                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ефект від використання проти набрякової терапії                               | Позитивний                                                                   | Немає                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Інші допоміжні ознаки                                                         | Наявність характерних симптомів ГРВІ                                         | Полегшується діагностика при виявленні характерних нальотів у гортані при ларингоскопії (щільні, сірого кольору, спаяні зі слизовою оболонкою, важко знімаються) або на мигдаликах при комбінованій формі дифтерії; гнилісний запах із рота; набряк шийної підшкірної клітковини; збільшення підщеплених лімфатичних вузлів; тахікардія, яка не відповідає ступеню лихоманки; міокардит; параліч м'язного піднебіння |

| Таблиця 2. Диференційна діагностика порушень прохідності верхніх дихальних шляхів у дітей |                                                |                                       |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Ознака                                                                                    | Стороннє тіло                                  | Круп                                  | Гострий епіглотит                    |
| Сезонність                                                                                | Відсутня                                       | Частіше в зимовий період              | Відсутня                             |
| Частота розвитку                                                                          | Відносно рідко                                 | Часто                                 | Відносно рідко                       |
| Рецидивний перебіг                                                                        | Відсутній                                      | Спостерігається                       | Нехарактерний                        |
| Причини розвитку                                                                          | Стороннє тіло                                  | Віруси                                | H. influenzae                        |
| Початок                                                                                   | Раптовий                                       | Протягом декількох годин              | Протягом декількох хвилин            |
| Вимушена поза                                                                             | Відсутня                                       | Відсутня                              | Хворий сидить, нахилившись уперед    |
| Локалізація патологічного процесу                                                         | Різна                                          | Нижче від рівня голосових зв'язок     | Вище від рівня голосових зв'язок     |
| Температура тіла                                                                          | Нормальна                                      | Субфебрильна                          | Висока                               |
| Ознаки інтоксикації                                                                       | Відсутні                                       | Помірно виражені                      | Значно виражені                      |
| Лейкоцитоз                                                                                | Відсутній                                      | Можливий                              | Значний                              |
| Стридор                                                                                   | Залежить від локалізації патологічного процесу | Інспіраторний                         | Інспіраторний                        |
| Голос                                                                                     | Залежить від локалізації патологічного процесу | Приглушений                           | Осиплий, горловий                    |
| Кашель                                                                                    | Наявний                                        | Гавкаючий                             | Можливий                             |
| Слиноотеча                                                                                | Залежить від локалізації патологічного процесу | Не характерна                         | Виникає часто                        |
| Дані ендоскопічного дослідження                                                           | Наявність стороннього тіла                     | Ознаки набряку гортані, трахеї        | Гіперемія надгортанника              |
| Ставлення до їди та пиття                                                                 | Непостійне                                     | Спрага                                | Відмова від їжі та води              |
| Біль у горлі                                                                              | Відсутній                                      | Відсутній                             | Постійний сильний біль               |
| Характер задухи                                                                           | Залежить від локалізації патологічного процесу | Поступово виникає і стихає            | З'являється і зникає раптово         |
| Лікування                                                                                 | Видалення стороннього тіла                     | Інгаляції, стероїди, інтубація трахеї | Інтубація трахеї, антибіотикотерапія |