

УДК 616.36-053.1-053.36-07-08

**О.Г. Шадрін, Н.Ф. Чернега,  
А.В. Ленченко**ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології НАМН України»  
(Україна, м. Київ)**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ  
ВРОДЖЕНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ  
У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ****Ключові слова:** ушкодження печінки,  
діти раннього віку, діагностика,  
урсодезоксихолева кислота.**Резюме.** В статті наведені результати вивчення окремих діагностичних критеріїв у дітей з вродженими захворюваннями печінки. У роботі визначено загальну структуру уражень печінки у дітей раннього віку. В групі вроджених ушкоджень печінки, яку становлять вроджені гепатити і метаболічні захворювання, проаналізовано клініко-параклінічні особливості перебігу. У дітей з гіпербілірубінемією за рахунок кон'югованої фракції рекомендовано застосовувати створений алгоритм діагностики для підвищення її ефективності. Досліджено клінічну ефективність застосування суспензії урсодезоксихолевої кислоти у даній групі хворих. Показано, що суспензія урсодезоксихолевої кислоти сприяє більш швидким темпам зниження проявів холестазу, диспепсичних та інтоксикаційних синдромів. Препарат є безпечним при застосуванні у дітей з вродженими захворюваннями печінки.**Вступ**

Сучасний стан проблеми ушкодження печінки у дітей раннього віку можна охарактеризувати як період пошуку і накопичення діагностичних та лікувальних даних. Найбільш значимими та тими, що потребують поглибленого вивчення є ушкодження, які супроводжуються прямою гіпербілірубінемією і розпочинаються в період раннього дитинства, коли печінка не досягла функціональної зрілості й може бути найбільш вразливою до несприятливих наслідків ендогенних та екзогенних факторів [5].

Діти раннього віку становлять практично третину (29,6%) усіх дітей з патологією печінки [1]. Структура патології представлена захворюваннями інфекційної природи, метаболічними порушеннями та комбінацією різних чинників, пов'язаних з аномаліями розвитку.

Ураження печінки, які обумовлені інфекційними чинниками і діагностовані в перинатальному та постнатальному періодах, визначаються як вроджений гепатит. Більшість авторів наголошує, що діагноз є правомірним при виникненні захворювання в перші 3-6 місяців життя дитини [3]. Дані вітчизняних і світових спостережень свідчать, що вроджені гепатити у дітей раннього віку протікають малосимптомно, але їх наслідком переважно є формування хронічного процесу

ураження. Так, при інфікуванні дитини до 1 року вірусом гепатиту В (HBV), хронічний процес розвивається у 77 % випадків, а у дорослих лише у 7 % інфікованих. Малосимптомність перебігу, неспецифічність клінічних проявів ураження печінки, тривала персистенція материнських антитіл до вірусів та особливості імунної відповіді в періоді раннього дитинства створюють певні труднощі діагностики, особливо у новонароджених та дітей грудного віку [2, 6].

Одними із найбільш складних для діагностики є ураження печінки, обумовлені вродженими хворобами обміну. Метаболічні порушення призводять до накопичення проміжних продуктів обміну в печінці, що спричиняє її ушкодження. До числа найбільш розповсюджених відносяться: глікогенози, дефіцит альфа1-антитрипсину, тирозинемія та галактоземія. Враховуючи різноманітність клінічних проявів і недоступність метаболічних тестів, встановлення діагнозу хвороб обміну сьогодні є складним завданням для педіатра.

Дослідження та рекомендації з питань медикamentозної терапії щодо розвитку фібропластичних процесів при вроджених ураженнях печінки є досить дискусійними й суперечливими, а в багатьох випадках недостатньо вивчені або взагалі відсутні. Рання діагностика і призначення лікування, за окремими повідомленнями, знижує

формування хронічної форми ураження. За даними І.А. Московської (2007), у дітей з ознаками перинатального інфікування вірусом гепатиту С (HCV), які отримували інтерферон у віці до 1 року, хронічний гепатит С сформувався у 8% дітей, а у тих, що не отримували – у 50 % випадків. Однак, рекомендовані схеми моно- або комбінованої терапії проти-вірусними препаратами лише в 40-50 % випадків дають стійкий клінічний ефект та, окрім цього, мають значні вікові обмеження. Ефективність терапії вірусних гепатитів у дітей підвищується при її комбінації з гепатопротекторами різнонаправленої дії.

Враховуючи властивості сучасних гепатопротекторів, принципи вибору мають ґрунтуватися з урахуванням їх переважного впливу на механізми патогенезу: наявність холестазу і метаболічних порушень, активність процесу, необхідність проведення тривалої антифібротичної терапії, включення автоімунних реакцій ушкодження. В практиці педіатра все більшого значення набуває суспензія урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), що обумовлено наявністю у неї різнонаправлених механізмів дії. Суспензія урсодезоксихолевої кислоти містить гідрофільну жовчну кислоту, яка є природним компонентом жовчі. УДХК має широкий спектр дії, у тому числі, холеретичний, антихолестатичний, літолітичний, гепатопротективний, імуномодулюючий, гіпохолестеринемічний ефекти, та характеризується доброю переносимістю навіть при дуже тривалому застосуванні. Все вищенаведене обумовлює необхідність вивчення особливостей діагностичного пошуку та ефективності медикаментозної корекції, що буде сприяти зменшенню ризику розвитку фібропластичних процесів та попереджати хронізації процесу у дітей з вродженими ушкодженнями печінки.

#### **МЕТА ТА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Визначити клініко-параклінічні особливості перебігу ушкоджень печінки у дітей раннього віку з метою удосконалення методів діагностики та підвищення ефективності лікування.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

З метою вивчення особливостей діагностики і ефективності лікування в умовах відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ПАГ НАМН України», були вивчені клініко-параклінічні особливості перебігу ушкоджень печінки у 80 дітей раннього віку.

Діагностика ураження печінки проводилася на основі аналізу анамнезу (включаючи сімейний, перебіг вагітності і раннього неонатального періоду, присутність позапечінкових аномалій та захворювань, забарвлення стільця), клініч-

них проявів (жовтяниця, гепатоспленомегалія, геморагічний синдром), клініко-біохімічних показників сироватки крові (загальний білірубін і його фракції, аланінамінотрансфераза (АЛаТ), аспартатамінотрансфераза (АСаТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамінтранспептидаза (ГГТП), протеїнограма, тимолова проба, протромбін), гемограми (в т.ч. тромбоцити), УЗД органів черевної порожнини, за показаннями МРТ-холангіографія. Активність процесу (при відсутності даних гістологічного дослідження біоптату печінки) хворих дітей оцінювалася за рівнем трансаміназ. Мінімальна активність характеризувалась підвищенням трансаміназ до 1,5-2 норм, низька – до 3-5 норм, помірна – до 9 норм і висока – вище 10 норм.

Додатково визначали амінокислотний та ліпідний спектри сироватки крові, за показаннями  $\alpha$ 1-антитрипсину, генетичні дослідження. У хворих визначались маркери HBV (HBsAg, HBeAg, анти-HBe IgM), HCV (анти-HCV). Серологічне обстеження матері і новонародженого проводили для виключення TORCH-інфекції (токсоплазмоз, краснуха, герпетична, цитомегаловірусна інфекція), а також інших інфекцій (ЕCHO-, коксаки-віруси, ВІЛ, сифіліс, туберкульоз та ін.) за показаннями. Діагностика вроджених гепатитів з групи TORCH-інфекцій проводиться на підставі імуноферментного методу, який дозволяє дослідити специфічні антитіла до вірусів класів М і G. Для здійснення диференційного діагнозу між вродженою перинатальною інфекцією реєструється відсутність виділення вірусу протягом перших 2-х тижнів; поява Ig M-антитіл після 2-х тижнів життя свідчить про набуто інфікування. Підвищення титрів Ig G-антитіл у 4 рази і більше у парних сироватках, дослідження яких проведено з інтервалом не менше 10 днів, підтверджує активну інфекцію у пацієнта.

Всім хворим, особливо при розвитку синдрому холестазу, призначали суспензію урсодезоксихолевої кислоти по 12 мг/кг маси тіла 1 раз на добу ввечері протягом 30 днів і більше. У фазі інтеграції вірусної інфекції УДХК призначали як монотерапію, при реплікації вірусу – у поєднанні з інтерферонами протягом 6-12 місяців у дозі 10-12 мг/кг на добу [4].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

На основі вивчення етіологічних чинників визначено загальну структуру уражень печінки у дітей раннього віку: 46,2 % – вроджені гепатити, 26,2 % – хронічні гепатити, метаболічні захворювання – 10 %, спадкові захворювання з ушкодженням печінки – 11,2 %, вроджені вади розвитку – 6,2 % випадків.

Групу вроджених ушкоджень печінки становлять вроджені гепатити і метаболічні захворювання (виключено вроджені вади розвитку), їх частка становить 57,2 % в загальній структурі патології печінки у дітей раннього віку. Провідне місце серед них займають вроджені гепатити (46,2 %). Серед причин вродженого гепатиту були вірусні гепатити В (5,4 %) і С (2,7 %), та гепатити, обумовлені реалізацією TORCH-інфекції (51,4 %). В 40,5 % випадків причини вродженого ураження печінки не виявлено, за ознаками перебігу діагностовано, так званій, криптогенний гепатит.

Матері дітей з вродженими гепатитами, крім групи з криптогенними гепатитами, мали ознаки TORCH, HBV, HCV інфікування. В групі дітей з TORCH-інфікуванням у всіх матерів була виявлена цитомегаловірусна (CMV) інфекція, яка поєднувалася з токсоплазмозом (1 випадок) і герпетичною інфекцією (2 випадки). Із 2 матерів, діти яких хворіли на HBV, 1 мати перенесла гострий HBV під час вагітності і одна мала верифікований хронічний HBV. Мати дитини з HCV була хвора хронічним HCV гепатитом. Таким чином, отримані дані свідчать про високу ступінь перинатального інфікування дітей.

Клінічна картина у дітей з вродженим гепатитом характеризувалася значним поліморфізмом. Захворювання у більшості дітей було виявлено в перші місяці після народження (59,4 %). Основним проявом, за даними фізикального обстеження, була гепатомегалія (86,5 %). Гепатомегалія супроводжувалася збільшенням селезінки в 35,1 % випадків. Геморагічний синдром зустрічався при активному процесі у 29,7 % і мав більш виражені прояви при агресивному перебігу захворювання. Найчастіше із геморагічних явищ спостерігалися носові кровотечі – у 13,5 % дітей. В клінічній картині обстежених дітей домінували інтоксикація (62,1%) і диспептичні порушення (83,7 %).

Провідне місце серед вроджених гепатитів займає CMV гепатит (51,3 %). Клінічні прояви CMV-гепатиту включали жовтяницю (87,5 %), різну ступінь гепатоспленомегалії (87,5%), інтоксикаційний синдром (100 %), епізоди ахолічного стільця, транзиторну неврологічну симптоматику. Вроджених вад розвитку в групі дітей не спостерігалось. Рівні ALaT та ACaT були вище 2 норм у 100 % випадків. Клінічна картина у них не мала специфічних проявів – явних ознак інфекційного захворювання при народженні діти не мали, але при подальшому спстерезенні виявлялись гепатоспленомегалія, жовтяниця та ураження ЦНС. Перинатальний гепатит В і С зустрічались в 8,1 % випадків всіх вроджених гепатитів, у співвідношенні 2:1. В клінічній симптоматиці домінували легкі та

середньо-важкі форми. Активність трансаміназ корелювала із важкістю перебігу захворювання.

Нормальний рівень трансаміназ при відсутності патологічних змін з боку інших біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки при активній реплікації вірусу розцінювався, як неактивний процес. Серед дітей з вродженими вірусними гепатитами превальювали неактивні та малоактивні форми захворювання (40,5 %). Такому перебігу гепатиту відповідає досить слабо виражена клінічна симптоматика, що створює певні труднощі для діагностики уражень печінки у дітей. Помірна та висока активність процесу відмічена у дітей з вродженими гепатитами і становила 43,2 % і 10,8 % відповідно. Крім того, слід відмітити, що з високою активністю процесу були всі діти до 3 місячного віку.

У 10 % дітей було виявлено метаболічні захворювання, які супроводжувались синдромом цитолізу та холестази. Серед них діагностовано 4 випадки глікогенозу, 2 випадки галактоземії та 2 – тирозинемії. Загальними клінічними симптомами є дебют захворювання в грудному віці та гепатомегалія. Особливістю їх перебігу були зміни з боку інших органів, наявність гіпоглікемічних станів, затримка психофізичного розвитку. Печінкові дисфункції проявлялись у вигляді гепатомегалії (100 %), коагулопатії (2 випадки глікогенозу, 1 – тирозинемія), супроводжуватися синдромом цитолізу та холестази.

Сімейний анамнез (мертвонароджені, смерть в ранньому дитячому віці), відставання в психофізичному розвитку, непереносимість певних продуктів у дитини або в сім'ї повинні насторожувати щодо наявності метаболічних порушень у дитини. Симптоми захворювання у більшості з'явилися після періоду цілком задовільного стану здоров'я, у частини – були пов'язані із зміною характеру харчування. Глікогенози діагностували за зниженим рівнем глюкози крові натще та характерною клінічною симптоматикою: гепатомегалія, незначна спленомегалія. Діагноз підтверджено визначенням гіпоглікемії при голодуванні, високим вмістом тригліцеридів, помірно – холестерину, провокаційними цукровими пробами, визначенням гормональних показників (С-пептид, кортизол).

Позитивні сечові тести для глюкози, підвищений рівень галактози в крові та патологічні зміни печінкових проб дозволили 2 дітям встановити діагноз галактоземії. В клінічній картині спостерігалась жовтяниця, помірна білірубінемія, низька маса тіла, епізодичні гіпоглікемії, диспепсичний синдром. Тирозинемія в обох випадках проявлялась вираженим холестазом, гепатоспленомегалією, супроводжувалась неврологічною симптоматикою:

гіпотонією, затримкою психофізичного розвитку. Лабораторним підтвердженням діагнозу були високі рівні тирозину і метіоніну в сироватці крові.

Слід зазначити, що деякі спадкові захворювання в періоді раннього дитинства мають перебіг з реактивним ураженням печінки. У 11,2 % випадків серед обстежених дітей виявлялись ушкодження печінки, пов'язані із вродженими спадковими захворюваннями. Серед них, 3 дитини з целиацією, 5 дітей – з муковісцидозом. 1 дитина мала вроджений фіброз печінки, перші прояви якого у вигляді транзиторного холестазу було виявлено у 1,5 річному віці. Вроджений фіброз супроводжувався підвищенням біохімічних маркерів холестазу (ГГТП, ЛФ) при підвищенні рівнів трансаміназ до 2 норм. Клінічним проявом була гепатоспленомегалія, за даними УЗД виявлялись ознаки внутрішньопечінкового фіброзу.

Наведені дані обумовили створення алгоритму діагностики, який би дозволив підвищити її ефективність і зменшити вартість обстеження. Дітям з гіпербілірубінемією за рахунок кон'югованої фракції (підвищення прямого білірубину понад 15 % від загального рівня) на **I етапі** проводиться виключення анатомічних аномалій, які підлягають хірургічній корекції шляхом УЗД, за потребою МРТ-холангіографія. Діагностика **II етапу** включає обстеження на вірусні гепатити (сумісно з матір'ю HBsAg, HCV(анти-HCV), анти-HBc IgM, маркери TORCH-інфекції: CMV, EBV, токсоплазма, герпес I,II), в тому числі ВІЛ-інфекція. Слід зазначити, що користь інформації підвищується, якщо для постановки діагнозу використовуються зразки сироватки, направлені для дослідження титрів TORCH в динаміці, особливо у дітей першого місяця життя, коли зберігається персистенція материнських антитіл. **III етап** діагностики при від'ємному результаті попередніх маркерів має визначити можливість бактеріального ураження – сифіліс, при наявності ризику – туберкульоз та інші бактеріальні чинники. **IV етапом** обстеження є визначення рівнів ГГТП, холестерину, жовчних кислот (виключення спадкових порушень: хвороба і синдром Байлера). Наступні етапи діагностики варто проводити в умовах спеціалізованих клінік. **V етап** включає виявлення метаболічних хвороб з проведенням подальших генетичних досліджень (найбільш розповсюджені порушення вуглеводного обміну, обміну амінокислот, визначення потової проби для виключення муковісцидозу). При відсутності позитивних результатів **VI етапом** пошуку є виключення інших спадкових аномалій (синдром Алажиля та інші).

З метою вивчення ефективності призначення препарату суспензія УДСХ діти з вродженим ге-

патитом були розділені на 2 групи: основна група (18 дітей) отримували препарат, група порівняння (19 дітей) отримувала інші препарати гепатопротекторної дії. Діти основної групи отримували препарат один раз на добу (у вечірні години) (5 мл = 250 мг) в дозі 10-12 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів. Випадків відміни препарату у зв'язку з появою побічних ефектів не було.

Клінічне спостереження показало, що у дітей основної групи відмічалось більш швидке зменшення інтенсивності жовтяниці як прояву холестатичного синдрому вже на 21 день прийому препарату, а на 4 тижні прийому у 67 % дітей візуальні ознаки жовтяниці були відсутні. У той же час, лише у 47 % дітей контрольної групи жовтяниця зменшилась у кінці 4 тижня. Інтوکсикаційний і диспепсичний синдроми мали більш швидкі темпи зниження у дітей основної групи. Інтوکсикаційні прояви у дітей основної групи зникали на 21 день прийому препарату – у 50 %, на 4 тижні – у 67 % дітей явищ інтоксикації не спостерігалось. Діти контрольної групи мали достовірно нижчі показники – 32 % і 53 % відповідно.

Призначення препарату суспензія УДСХ в жодному випадку не супроводжувалось погіршенням дисфункцій ШКТ, які достатньо часто спостерігаються у дітей з гепатитами (кишкові кольки, діарея, зригування, метеоризм). Не було зареєстровано також випадків появи алергічної висипки у відповідь на прийом УДХК.

Поряд із нормалізацією клінічних проявів у дітей, які отримували в комплексі терапії суспензію УДСХ, відмічалась позитивна динаміка біохімічних маркерів холестазу (зниження рівня прямої фракції білірубину, ЛФ, активності трансаміназ) та результатів ультразвукового обстеження (зменшення розмірів печінки, покращення структури паренхіми печінки та стінок внутрішньопечінкових жовчних протоків).

### Висновки

Таким чином, враховуючи більш швидкі темпи зниження проявів холестазу, диспепсичних та інтоксикаційних синдромів при прийомі у дітей основної групи УДХК суспензії, призначення препарату є доцільним і обґрунтованим у дітей з вродженими гепатитами і включення його рекомендується в терапію як препарату вибору з перших днів встановлення діагнозу.

### Перспектива подальшої роботи

Впровадження запропонованого комплексу діагностики та лікування вроджених гепатитів у дітей в практику роботи дитячих лікувально-профілактичних закладів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Голобородько Н.В. Роль врожденных инфекций в патологии печени/ Н.В. Голобородько // Здравоохранение. – 2004. – №12. – С. 24-29.
2. Чердиченко Т. В. Вирусный гепатит у детей первого года жизни / Т. В. Чердиченко, И. В. Московская // Дет. инфекции. 2003. № 3. С. 11-14.
3. Шабалов Н.П. Детские болезни: 5-е издание. – СПб: Питер, 2004. – Т.1 – 832 с.
4. Coon J. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic viral hepatitis: a systematic review / J. Coon // J. Hepatol. 2004;40: 491–500.
5. Frederick J. Suchy, Ronald J. Sokol, William F. Balistreri Liver disease in children / .2007; pp-1170
6. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-Year Experience. Hepatology. 1997; 25: 541-47.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*О.Г.Шадрин, Н.Ф.Чернега, А.В.Ленченко*

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
НАМН Украины»  
(Украина, г. Киев)

**Резюме.** В статье приведены результаты изучения отдельных диагностических критериев у детей с врожденными заболеваниями печени. В работе определена общая структура поражений печени у детей раннего возраста. В группе врожденных поражений печени, которую составляют врожденные гепатиты и метаболические заболевания, проанализировано клинико-параклинические особенности течения. У детей с гипербилирубинемией за счет конъюгированной фракции рекомендовано применять созданный алгоритм диагностики для повышения ее эффективности. Исследовано клиническую эффективность применения суспензии урсодезоксихолевой кислоты у данной группы больных. Показано, что суспензия урсодезоксихолевой кислоты способствует более быстрым темпам снижения проявлений холестаза, диспепсического и интоксикационного синдромов. Препарат является безопасным при применении у детей с врожденными заболеваниями печени.

**Ключевые слова:** повреждение печени, дети раннего возраста, диагностика, урсодезоксихолевая кислота.

## PECULIARITIES OF TREATMENT AND DIAGNOSING OF INFANTS CONGENITAL LIVER DISEASES

*O.G.Shadrin, N.F.Chernega, A.V.Lenchenko*

Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology  
(Ukraine., Kyiv)

**Summary.** This article presents the results of study of individual diagnostic criteria of children with congenital liver diseases. The article defines the general structure of infants' liver injuries. In the group of congenital liver injuries it was analyzed clinical and laboratory features of circuit. This group includes congenital hepatitis and metabolic diseases. It is recommended to use the diagnostic algorithm to the children where hyperbilirubinemia was diagnosed in order to improve its efficiency due to conjugated fraction. In this group of patients it was researched the clinical effectiveness of a ursodeoxycholic acid suspension. According to factual evidence, the suspension of ursodeoxycholic acid promotes faster reduction of clinical presentations of cholestasis, dyspeptic and intoxication syndromes. The medicine is safe for children with congenital liver diseases.

**Key words:** liver injury, children of infants, diagnosis, ursodeoxycholic acid.

**Рецензент:** Професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб  
Буковинського державного медичного університету  
д.м.н., професор Годованець Ю.Д.