

# Спадкові, метаболічні та вроджені захворювання печінки в дитячому віці: питання діагностики, консервативного та оперативного лікування

Наше видання пропонує до уваги читачів матеріали Науково-практичної конференції «Актуальні питання дитячої гепатології», яка відбулася 17 травня 2017 . в конференц-залі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук (НАМН) України» (далі – ДУ «ІПАГ НАМН України»).



Симпозіум «Спадкові метаболічні та вроджені захворювання печінки в дитячому віці» відкрив професор **Олег Шадрін** — головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з дитячої гастроентерології та нутриціології, завідувач відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України». У своїй доповіді він розглянув найбільш проблемні питання етіології, патогенезу та діагностики уражень печінки при метаболічних захворюваннях у дітей раннього віку. Як зазначив спікер, ключова роль цього органа в метаболізмі білків, ліпідів, вуглеводів, мікроелементів та вітамінів визначає значну частоту патології печінки при спадкових та вроджених метаболічних порушеннях, яка проявляється:

- ураженням гепатоцитів, внаслідок накопичення ліпідів, глікогену або інших продуктів, з розвитком цирозу печінки або канцерогенезом;
- патологічними змінами жовчовивідних шляхів під впливом посилення літогенності жовчі, пов'язаними з формуванням неповноцінних жовчних міцел з підвищеним рівнем холестерину та зниженим вмістом фосфоліпідів та жовчних кислот, виникненням холелітазу.

Клінічні прояви патології печінки при метаболічних захворюваннях, як підкреслив доповідач, в основному неспецифічні й могоють виникати внаслідок:

- порушення функції пероксисом (синдром Цельвегера);
- порушення метаболізму жовчних кислот;
- порушення циклу сечовини (недостатність аргінази);
- порушення метаболізму амінокислот (фенілкетонурія, тирозинемія, хвороба «кленового сиропу»);
- порушення метаболізму ліпідів (хвороба Німана — Піка, тип С; хвороба Гоше; хвороба Вольмана);
- порушення метаболізму вуглеводів (галактоземія, фруктоземія, хвороба накопичення глікогену IV типу).

Лабораторна діагностика цієї патології, окрім базових досліджень (глюкоза в крові, гази в крові, електроліти в плазмі крові, тести функції печінки, дослідження сечі), включає метаболічні тести (у плазмі крові — лактат, аміак, неетерифіковані форми жирних кислот; у сечі — специфічні вуглеводи, амінокислоти, органічні кислоти), а остаточний діагноз встановлюють за допо-

могою визначення активності ферментів, відповідальних за вроджені метаболічні порушення, та виявлення структурних аномалій, що спричиняють спадкові метаболічні захворювання.

Особливу увагу О. Шадрін приділив синдромом раптової смерті новонароджених, синдромом гострих неврологічних порушень (судоми, розлади дихання, м'язова гіпотонія), частим блюванням, тяжкими метаболічними розладами (гіпоглікемія, кетоз, лактоацидоз, гіперамоніємія), зниженням темпів росту. Доповідач представив складний у діагностичному плані клінічний випадок метилмалонової ацидурії у дитини віком 1 рік 9 міс, яка поступила до відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України» з діагнозом: «Функціональний запор. Вроджена вада розвитку товстого кишечника? Синдром мальдигестії. Вторинна лактазна недостатність. Гепатит. Затримка фізичного розвитку. Дефіцитна анемія легкого ступеня». Стан пацієнта розцінювався як тяжкий за рахунок рецидивуючого блювання та метаболічних розладів, також захворювання проявлялося відсутністю апетиту, запором, значною втратою маси тіла, частими ацетонемічними кризами (тричі за півроку), млявістю, сонливістю. Остаточний діагноз метилмалонової ацидурії встановлено з урахуванням підвищення рівня органічних амінокислот в сечі, виявленого під час обстеження в Центрі орфанних захворювань (Київ). О. Шадрін зазначив, що прогноз щодо фізичного стану та рівня психічного розвитку подібних хворих залежить від тяжкості, форми захворювання та своєчасного призначення адекватного лікування, без якого у більшості дітей ця патологія спричиняє летальний кінець. Навіші порівняльну характеристику основних представників групи гепатопротекторів, на завершення промови спікер підкреслив переваги застосування урсодезоксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки у дітей.

Веденню дітей із біліарною атрезією в контексті міжнародних клінічних настанов було присвячено доповідь завідувача інфекційно-боксованого діагностичного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ», асистента кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету (НМУ) імені О.О. Богомольця **Раїси Мостовенко**. Розглянувши питання поширеності, етіології, патогенезу та кла-

сифікації біліарної атрезії, спікер оприлюднила дані аналізу історій хвороб більше сорока пацієнтів із цієї патологією, пролікованих у відділенні за останні 7 років (2010–2017 рр.), та, зокрема, зазначила, що:

- серологічне обстеження дозволило виявити цитомегаловірусну інфекцію у 18 (43,9%) дітей, маркери вірусних гепатитів (анти-НВсгг (M+G) та анти-НСV) — у 5 (12,2%) пацієнтів, ВІЛ-інфекцію — в 1 дитини;
- магнітно-резонансну холангіографію проведено у 53,6% дітей та встановлено типи атрезії: I тип — в 1 (2,4%) дитини, II — 4 (9,7%), III — 9 (21,9%) пацієнтів, у решти — недиференційований тип;
- біопсію печінки виконано у 31,7% дітей: у всіх виявлено біліарний цироз, у 1 дитини — гепатоцелюлярний рак;
- операцію накладання портоентероанастомозу за Касаї за останні 2 роки проведено у 8 (19,5%) пацієнтів.

Представлені результати свідчать про те, що комплексне обстеження, яке проводили у відділенні, не відстає від сучасного європейського алгоритму діагностики біліарної атрезії (Lapset, 2009), згідно з яким:

- у пацієнтів з наявністю кон'югаційної жовтяниці та білого забарвлення калу слід виключати дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину, TORCH-інфекції та муківісцидоз;
- як скринінг використовувати ультразвукове дослідження (УЗД) печінки;
- за відсутності розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків для верифікації діагнозу проводити біопсію печінки;
- за наявності розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків або коли обструкція протоків є сумнівною, залучати магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію або перкутанну транспечінкову холангіографію, радіоізотопне сканування печінки, діагностичну лапаротомію.

Доповідач детально висвітлює дані огляду національних та міжнародних багаточетрових реєстрів біліарної атрезії, опублікованого в «Journal of Hepatology» у 2016 р., зокрема результати лікування пацієнтів із біліарною атрезією з використанням операції за Касаї, а також дані Британського реєстру щодо статистики виживаності при біліарній атрезії. Крім того, Р. Мостовенко представила рекомендації щодо передопераційної підготовки, тактики ефективного постхірургічного менеджменту після проведення портоентероанастомозу за Касаї та подальшого спостереження хворих з цієї патологією.

Про здобутки вітчизняної трансплантології в галузі хірургічного лікування при тяжкій патології печінки у дітей доповів слухачам старший науковий співробітник відділу трансплантації та хірургії печінки ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України» **Дмитро Федоров**, який від групи авторів інституту представив доповідь «Досвід трансплантації печінки від живого родинного донора у дітей в Україні». Розповідаючи про історію розвитку трансплантології, він зауважив, що перша успішна пересадка цього органа від живого донора була виконана у дитини. Спікер поінформував присутніх про види трансплантації печінки, зокрема про трупну спліт-трансплантацію та імплантацію лівої латеральної секції печінки, отриманої від живого донора, та звернув увагу на недоліки чинного Закону України від 16.07.1999 р. № 1007-ХІV «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині», який передбачає «презупцію незгоди» при трансплантації від трупного донора та можливість пересадки печінки тільки від живого донора, причому виключно у випадках, коли реципієнт і донор перебувають у шлюбі або є близькими родичами. Показаннями до трансплантації печінки та, відповідно, внесення пацієнта в лист очікування у дітей найчастіше є:

- холестатичні захворювання та вроджені вади розвитку (біліарна атрезія, хвороба Байлера, хвороба Алажиля, первинний склерозуючий холангіт, аутоімунний гепатит) — до 90% усіх трансплантацій;
- метаболічні захворювання (недостатність  $\alpha_1$ -антитрипсину, хвороба Вільсона — Коновалова, синдром Криглера — Найяра, глікогеноз I та IV типів);
- первинні пухлини печінки (гепатобластома, гемангіоендотеліома, гепатоцелюлярна карцинома);

- вірусні захворювання (цироз печінки внаслідок вірусних гепатитів В та С).

Що стосується біліарної атрезії, то, як підкреслив промовець, операція Касаї може бути використана як «міст» до трансплантації печінки, однак є ефективною лише в третині випадків і значно підвищує ризик ускладнень у посттрансплантаційний період за рахунок вираженого спайкового процесу в черевній порожнині та можливих септичних ускладнень, тоді як золотим стандартом лікування при цій патології є трансплантація печінки. «Чим кращий початковий стан реципієнта, тим вищі шанси на хороший результат операції», — наголосив Д. Федоров. Він поінформував учасників конференції про результати програми трансплантації печінки від живого родинного донора у дітей, яка успішно реалізується в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», зокрема розповів, що в період 2001–2016 рр. у цьому закладі було прооперовано 160 пацієнтів, в тому числі 89 дітей: у більше половини (57,3%) із них діагностовано біліарну атрезію; 12,4% — криптогенний цироз; у 10,1% дітей виявлено гепатоцелюлярну карциному. Найбільш «жертвними» донорами, за словами спікера, були батьки пацієнтів (матері становили 56,2%; від батька печінку отримали 26,0% дітей). Подібні оперативні втручання характеризувалися значною складністю, тривалістю (загальний час операції в середньому сягав близько 12 год), крововтратою (до 1000 мл крові).

Д. Федоров звернув увагу на те, що в низці випадків у донорів виявляли анатомічні особливості печінкових вен, які значно ускладнювали проведення трансплантації. Успішно подолати ці проблеми допомогли розроблені вченими інституту оригінальні способи венозних реконструкцій, захищені трьома відповідними патентами. Серед післяопераційних ускладнень переважали кризи відторгнення, біліарні та інфекційні порушення. Наразі в інституті середня летальність при подібних оперативних втручаннях, як зазначив доповідач, становить 6–16% (залежно від тяжкості передопераційного стану пацієнта та типу захворювання), а 5-річна виживаність досягає 80%.

Підбиваючи підсумки доповіді, Д. Федоров зауважив, що подібні результати відповідають даним світових досліджень, а трансплантація печінки як єдиний радикальний метод лікування педіатричних пацієнтів із термінальними стадіями хронічних захворювань повинна бути рекомендована до більш широкого використання.

Проблемі біліарного сладжу в педіатрії присвятила свою доповідь завідувач кафедри дитячих хвороб № 2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова, професор **Вероніка Дудник**. Вона пояснила слухачам, що сладж-синдром — це стан застою жовчі в жовчному міхурі та утворення в ньому зависі, що складається з кристалів холестерину, солей кальцію, білку. Цей синдром найчастіше виявляють при УЗД жовчного міхура, таке порушення у більшості випадків є початковою стадією жовчнокам'яної хвороби. Доповідач представила основні положення класифікації, причини (серед яких особливо виділила ятрогенний вплив, зокрема застосування антибіотиків цефалоспоринового ряду) та механізми розвитку біліарного сладжу, навівши фактори, що впливають на його формування у дітей, до яких віднесла:

- несприятливий перебіг інтранатального періоду, передчасне народження;
- порушення вегетативного статусу у дітей старшого віку;
- деформації жовчного міхура;
- порушення ентерогепатичної циркуляції;
- тривалу фізіологічну жовтяницю;
- ранній перехід на штучне вигодовування;
- незбалансоване харчування.

Як відзначила промовець, специфічних симптомів цієї патології не існує, вона може проявлятися болізовим синдромом різної інтенсивності в правому підребер'ї, зниженням апетиту, нудотою, блюванням, порушенням характеру випорожнень. В. Дудник наголосила, що без сладж-синдрому не існує холестази, та нагадала аудиторії основні клініко-патогенетичні аспекти та принципи лікування цієї патології, надала інформацію про переваги застосування препаратів урсодезоксихолиєвої кислоти, перевірені на власному досвіді використання цих препаратів у дітей з порушенням колоїдного складу жовчі.

Тему уражень печінки при метаболічних захворюваннях у дітей раннього віку продовжила завідувач кафедри педіатрії факульте-



ту післядипломної освіти Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова, професор **Лариса Пипа**, акцентувавши увагу на питаннях диференційної діагностики патології у новонароджених. Спікер розглянула основні причини розвитку одного з найбільш тяжких та складних у діагностичному аспекті синдромів у дітей цього віку — патологічної жовтяниці, — серед яких виокремила:

- інфекції (сепсис, затяжний омфаліт, інфекції сечовивідних шляхів, вроджений сифіліс, туберкульоз, токсоплазмоз, лістеріоз, герпетичні та ентеровірусні інфекції, вірусні гепатити В та С);
- ендокринні хвороби (гіпотиреоз, гіпопітуїтаризм, гіпокортицизм, нецукровий діабет, гіпопаратиреоз);
- судинні хвороби (венооклюзивна хвороба, гемангіоендотеліома, дефекти лімфатичної системи);
- тривале парентеральне харчування;
- медикаментозні ураження;
- вроджену патологію печінки (внутрішньопечінковий холестаза, синдром Алажиля, біліарна атрезія, гіпоплазія внутрішньопечінкових жовчних протоків, сімейний внутрішньопечінковий холестаза);
- метаболічні та генетичні порушення (галактоземія, фруктоземія,  $\alpha_1$ -антитрипсинова недостатність, кістозний фіброз, хвороба Німана — Піка, нейровісцеральна хвороба, хвороби накопичення з офтальмоплегією, хвороба Гоше (ліпідози), хвороба Вольмана, синдром Цельвегера, ацидемії);
- ідіопатичні жовтяниці — трапляються в 50–80% випадків.

Особливу увагу Л. Пипа приділила галактоземії — хворобі з аутосомно-рецесивним типом успадкування, при якому дефіцит ферментів, задіяних у процесі метаболізму галактози — галактозо-1-фосфатуридилтрансферази (дефіцит призводить до розвитку класичної галактоземії), галактокінази та уридиндифосфогалактозо-4-епімерази, визначає три основні типи захворювання. Накопичення в крові галактози або галактозо-1-фосфату (при класичній формі) спричиняє розвиток розумової відсталості, катаракти, гепатиту, ураження нирок. Клінічні прояви хвороби, серед яких домінує жовтяниця з непрямою гіпербілірубінемією, як зазначила доповідач, з'являються дуже рано — уже на 2–3-й день життя після вживання молока, але на 5–6-й день життя немовляти до цих симптомів приєднуються блювання (37%), анорексія, діарея (7%), напади гіпоглікемії, у більшості хворих збільшується печінка (90%), також для таких пацієнтів характерна значна втрата маси тіла (54%), патогномонічний симптом — помутніння кришталика — виникає через декілька тижнів. Тяжкий перебіг характерний для класичної галактоземії з нульовою активністю галактозо-1-фосфатуридилтрансферази — без лікування з приводу кахексії та цирозу печінки, пов'язаних з цією патологією, помирають близько 75% хворих дітей. Значно частіше виявляють другий тип з дефіцитом ферменту до 10% від норми або дефіцитом галактокінази, при якому в період новонародженості діти можуть виглядати здоровими і лише на першому році життя виникають катаракта, гепатомегалія з поступовим розвитком цирозу, але без розумової відсталості. Третій варіант (Duarte), викликаний зниженням активності ферменту близько 50% від норми або дефіцитом епімерази, клінічно проявляється тільки непереносимістю молока (при збереженій активності лактази). Л. Пипа зауважила, що в світі існують скринінгові методики для раннього виявлення хвороби — тест Бутлера і тест Хілла, а нещодавно з'явився ще один — Florida test. У нашій країні для диференційної лабораторної діагностики галактоземії використовують визначення рівня білірубіну, трансаміназ, глюкози, тести уринолізису та дослідження активності галактозо-1-фосфатуридилтрансферази.

Велику зацікавленість аудиторії викликали представлені доповідачем клінічні випадки галактоземії у новонароджених, в одному з яких проводили диференційну діагностику цієї патології з вродженим ідіопатичним та вірусним гепатитами — особливості випадку були відсутність гіпоглікемії, анемія, негативний тест уринолізису. Діагноз галактоземії було підтверджено зниженням активності галактозо-1-фосфатуридилтрансферази до 0,13 од./г (норма — 6,0–30,0 од./г).

Завершуючи доповідь, спікер акцентувала увагу на таких положеннях:

- паренхіматозна жовтяниця у новонароджених після виключення вірусних гепатитів і TORCH-інфекцій є приводом для обстеження на метаболічні захворювання;

- при будь-якому тривалому збільшенні печінки у дитини на першому році життя, особливо при поєднанні з катарактою, ураженням нирок та центральної нервової системи, потрібно виключати галактоземію;

- негативні скринінгові тести при подібній клінічній картині є показанням до дослідження активності в еритроцитах галактозо-1-фосфатуридилтрансферази.

Гепатоспленомегалію як прояв лізосомних хвороб накопичення (ЛХН) з погляду генетика розглянула завідувач Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» **Наталія Пічкур**. Давши загальну характеристику лізосомним хворобам, спікер назвала основні симптоми, які можуть допомогти практичним лікарям запідозрити подібну патологію:

- грубі риси обличчя і гірсутизм;
- затримка фізичного і розумового розвитку;
- деформації скелета, контрактури;
- прогресуючі неврологічні порушення — судоми, атаксія, втрача набутих навичок;
- сліпота (симптом «вишневої кісточки», атрофія зорового нерва) або глухота;
- гепатоспленомегалія.

Клінічний поліморфізм ЛХН доповідач проілюструвала фото пацієнтів із проявами легких форм захворювань (гарголідні риси обличчя, пупкова кила, зміни вигляду кистей рук при мукополісахаридозі I типу). Фенокопії ЛХН, за словами Н. Пічкур, притаманні цілій низці інших спадкових набутих захворювань, тому важливим етапом для встановлення діагнозу є лабораторна діагностика, зокрема морфологічне дослідження, яке дасть змогу виявити специфічні ознаки внутрішньоклітинного накопичення патологічного субстрату в різних клітинах і тканинах (у пунктатах кісткового мозку, печінки, селезінки). Третім рівнем діагностики є біохімічна верифікація, зокрема селективний скринінг шляхом якісного та кількісного визначення метаболітів, що накопичуються (глікозаміногліканів, олігосахаридів, сульфатидів); визначення активності хітотріозидази (макрофагального маркера, який дозволяє запідозрити хворобу Гоше, Німана — Піка, Вольмана та відсутній при спадкових порушеннях метаболізму ліпідів). Остаточо підтвердiti діагноз допомагає аналіз активності відповідних ферментів та ДНК-діагностика на завершальному етапі.

Надавши вичерпну інформацію про хворобу Гоше — сфінголіпідоз, який виникає внаслідок дефекту гена, відповідального за синтез ферменту  $\beta$ -глюкоцереброзидази, та проявляється мультисистемним ураженням із розвитком гепатоспленомегалії, патологією кісток («кісткові кризи», остеопенія, остеопороз), тромбоцитопенією, анемією та низкою інших симптомів, промовець поділилася з колегами досвідом ведення пацієнтів із різними типами цієї хвороби. Золотим стандартом діагностики хвороби Гоше, за словами Н. Пічкур, є ензимодіагностика — вимірювання активності  $\beta$ -глюкоцереброзидази в лейкоцитах.

Не менш доступно для широкої аудиторії, з використанням матеріалів власних спостережень, доповідач представила випадок хвороби Помпе — глікогенозу з аутосомно-рецесивним типом успадкування, пов'язаного з недостатністю кислото мальтази. Клінічно патологія проявляється прогресуючою дегенерацією м'язової тканини (скелетної, дихальної, серцевої), а для підтвердження діагнозу, як пояснила Н. Пічкур, використовують кількісне визначення активності ферменту за допомогою мінімально інвазивних методик, зокрема із застосуванням висушених плям крові (метод є цінним для скринінгу ЛХН, але дає надто багато хибнопозитивних результатів), тоді як молекулярно-генетичний аналіз є важливим для виявлення носіїв мутації. На звернення доповіді спікер надала алгоритм діагностики хвороби Помпе та поінформувала про спектр захворювань, які можуть бути діагностовані в Центрі орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ»:

- метахроматична лейкодистрофія, GM1- та GM2-гангліозидози, хвороба Канавана, хвороба Краббе;
- хвороба Гоше (усі типи), хвороба Фабрі;
- хвороба Німана — Піка;
- муколіпідози, сіалідози;
- мукополісахаридози;
- хвороба Помпе;
- мітохондріальні захворювання, зумовлені мутаціями мітохондріальної ДНК (синдроми MILS (maternally inherited Leigh's

syndrome — успадкований за материнською лінією синдром Лея), MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes — мітохондріальна енцефалопатія з інсультподібними епізодами), MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers — міоклонічна епілепсія зі рваними м'язовими волокнами)).

Детальніше з сучасними підходами до лікування глікогенозів ознайомила аудиторію доцент кафедри загальної практики (сімейної медицини) НМУ імені О.О. Богомольця **Алла Горобець**, до основних напрямків якого вона віднесла:

- нутритивну терапію;
- симптоматичне лікування порушень з боку печінки, нирок, серцево-судинної системи, кишечника;
- корекцію гематологічних порушень (анемії, нейтропенії та дисфункції нейтрофілів);
- трансплантацію печінки.

Основну увагу спікер приділила нутритивній підтримці, яка вважається основним методом лікування при глікогенозах і включає:

- підтримання нормоглікемії (вміст глюкози на рівні не менше 3,9 ммоль/л) за допомогою годування частими малими порціями з дотриманням однакових інтервалів між прийомами їжі; включення продуктів, багатих на складні вуглеводи;
- корекцію гіперліпідемії, гіперлактатемії та метаболічного ацидозу;
- нормалізацію функції печінки та жовчовивідних шляхів.

У дітей із глікогенозами необхідно виключити з раціону продукти, що містять сахарозу і лактозу, як підкреслила доповідач, оскільки це може спровокувати розвиток лактатацидозу, пов'язаного з порушенням метаболізму фруктози і галактози внаслідок дефіциту глюкозо-6-фосфатази. Для вигодовування немовлят А. Горобець рекомендувала використання спеціальних сумішей (соевих формул без цукру або формул, вільних від сахарози, фруктози і лактози, з додаванням декстринмальтози та крохмалю), чітке дотримання 2–3-годинних інтервалів та зондове годування дитини вночі за допомогою орогастрального зонда або гастростомічної трубки.

Серед особливостей харчування дітей молодшого віку спікер назвала додаткове введення вітамінно-мінеральних комплексів (з контролем рівня основних макро- та мікроелементів у сироватці крові), профілактику остеопорозу, додавання сирого кукурудзяного крохмалю (створює депо глюкози в крові), за потреби — короткі курси панкреатичних ферментів.

Надавши слухачам інформацію про продукти харчування, дозволені та заборонені для вживання дітям з глікогенозами, та потребу в основних харчових нутрієнтах при різних типах цієї патології, доповідач визначила основні принципи ефективності нутритивної підтримки:

- контроль глікемії — за допомогою глюкометрів або систем безперервного контролю рівня глюкози;
- контроль лактатацидозу;
- оцінка фізичного розвитку дитини — його затримка може свідчити про недостатній метаболічний контроль, а якщо корекція харчування не сприяє нормалізації показників, рекомендується консультація ендокринолога.

На підтвердження необхідності своєчасної корекції метаболічних розладів А. Горобець навела клінічний випадок перебігу глікогенозу I типу, коли без відповідної нутритивної підтримки у пацієнта виникли відставання у фізичному розвитку, прогресування гепатомегалії, ураження нирок та гематологічні зміни (анемія, лейкопенія, нейтропенія).

Завідувач Київського міського дитячого гастроентерологічного центру **Надія Зайцева** на початку своєї доповіді щиро подякувала своїй альма-матер — ДУ «ІПАГ НАМН України» та вчителю — О.М. Лук'яновій, М.Л. Тараховському — за допомогу у виборі життєвого шляху. Промовець поділилася багатим досвідом диференційної діагностики гіпертрансаміназемії невірусної етіології, навівши цікаві та щедро проілюстровані випадки таких патологій, як:

- патологічна затяжна жовтяниця у дитини з глікогенозом;
- фруктозна недостатність, підтверджена за допомогою дослідження біоптату кишечника;
- хронічний лямбліоз із проявами стеатореї, амілопеї, креатореї, реактивного гепатиту та наявністю антитіл IgA + M + G до лямблій;

- атипична целіакія, асоційована з HLA DQ7+, у дитини із затримкою фізичного розвитку з попереднім діагнозом алергічного дерматиту та реактивної артропатії;
- гетерозиготна форма муковісцидозу, підтверджена виявленням мутацій dF508 та 2,3DelE гена *CFTR* у дитини з хронічною стеатореєю та затяжним кашлем;
- зникнення симптомів аутистичного спектра на тлі призначення безглютенової та безказеїнової дієти.

Особливу увагу спікер приділила ролі порушень проникності кишечника в розладах взаємозв'язку «кишечник — печінка — головний мозок», якому приписують участь у виникненні хвороб аутистичного спектра, та розповіла про основні напрямки корекції цих розладів, у тому числі застосування препаратів, що містять комплекси амінокислот, пробіотики.

Акцент на патології гепатобіліарної системи, яка виникає на тлі запальних захворювань кишечника (ЗЗК) у дітей, зробила завідувач кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти професор **Ольга Білоусова**. Доповідач ознайомила делегатів конференції з основними висновками 24-го Європейського гастроентерологічного конгресу (UEGW 2016), що пройшов у жовтні 2016 р. у Відні, Австрія. Відзначено, що ЗЗК є однією найбільш актуальних проблем у сучасній гастроентерології, а їхні клінічні симптоми можуть характеризуватися не тільки діареєю, гемоколітом і втратою маси тіла, але й позакишковими проявами, які іноді бувають більш вираженими, ніж кишкові симптоми. Як наголосила спікер, тільки знання різноманітної клінічної картини ЗЗК дозволяє скоротити час до встановлення правильного діагнозу, своєчасно призначити адекватне лікування, поліпшити якість життя пацієнта. О. Білоусова обговорила можливі патогенетичні механізми ураження печінки при патології кишечника згідно з класичною теорією бактеріальної транслокації, яка передбачає підвищення проникнення через пошкоджений кишковий епітелій ендотоксинів і токсичних бактеріальних продуктів в систему *vena portae* та печінку з подальшим розвитком перихолангіту, порушенням екскреції жовчі та ураженням жовчних протоків.

Спікер також визначила інші чинники формування позакишкових проявів:

- порушення цитокінової регуляції, що призводить до активації імуннокомпетентних клітин та стимуляції апоптозу;
- підвищений синтез антитіл, в тому числі перехресно-реагуючих;
- надмірне утворення циркулюючих імунних комплексів;
- порушення слизового бар'єру кишечника з підвищеною продукцією біологічно активних амінів — серотоніну й гістаміну — і порушенням мікроциркуляції.

Ураження печінки і жовчовивідних шляхів при ЗЗК неоднорідні, як зазначила О. Білоусова, вони варіюють від відносно легких метаболічних порушень, таких як жовчокам'яна хвороба і стеатогепатит, до тяжких аутоімунних розладів — первинного склерозуючого холангіту і первинного біліарного цирозу печінки.

Дані про частоту ураження печінки при ЗЗК, як пояснила доповідач, значною мірою залежать від повноти обстеження. Так, підвищення рівня трансаміназ відзначено у третини пацієнтів із ЗЗК, збільшення печінки різного ступеня виявлено у близько половини хворих, а гістологічне дослідження біоптатів печінки дозволило визначити у 50–60% обстежених помірні зміни у вигляді жирової інфільтрації, тоді як тяжкі ураження печінки траплялися менше ніж у 3% хворих. Спікер нагадала, що золотим стандартом діагностики подібної патології, згідно з рекомендаціями Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition — ESPGHAN) (2005 р.), є ендоскопічна ретроградна холецистохолангіографія та магнітно-резонансна томографія в режимі холангіографії.

«Серед загальних проявів ЗЗК найбільшу небезпеку становить первинний склерозуючий холангіт, який у 50–70% випадків поєднується з виразковим колітом та може виникати до маніфестації симптомів останнього», — підкреслила О. Білоусова, додавши, що цей захворювання неухильно прогресує, навіть за відсутності протягом тривалого часу клінічних симптомів, та призводить до декомпенсованого цирозу печінки з явищами портальної гіпертензії.

Більш детально доповідач зупинилася на основних лікарських препаратах, які, згідно з практичними рекомендаціями Всесвітньої

гастроентерологічної організації (World Gastroenterology Organisation — WGA), застосовуються при ЗЗК, зосередивши увагу на перевагах використання препаратів 5-аміносаліцилової кислоти та урсодезоксихолієвої кислоти, у тому числі й для запобігання онкологічним ураженням кишечника, спровокованим ЗЗК.

Складні питання ехогепатографії в педіатрії висвітлив в своїй доповіді один із провідних фахівців з інструментальної діагностики Інституту ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України професор **Борис Тарасюк**. Спікер надав учасникам конференції можливість наочно ознайомитися з ехогепатографічною картиною та дізнатися про деякі її нюанси при таких захворюваннях, як:

- токсоплазмоз (вогнищеві утворення);
  - ускладнення після вакцинації БЦЖ (вогнищеві утворення з наявністю в центрі невеликих кальцинатів);
  - муковісцидоз (зміни, характерні для біліарного цирозу; при початкових проявах за допомогою високочастотної ехогепатографії можна визначити утворення невеликих розмірів; при доплерівському спектральному дослідженні — одно- та двофазний спектр кровотоку, який свідчить про наростання «жорсткості» печінки; зміни в підшлунковій залозі, у 10% хворих — кальцинати в жовчному міхурі);
  - тирозинемія (циротичні зміни, за допомогою високочастотного УЗД виявляють множинні вогнищеві зміни печінки, збільшення нирок);
  - хвороба Вільсона (збільшення печінки та підвищення її ехогенності, при високочастотному УЗД виявляють різні структурні зміни у вигляді однорідних дрібних ущільнень або сітчастої структури; потовщення глісонової капсули та стінки жовчного міхура);
  - аутосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок (гепатомегалія, вогнищеві утворення в нирках, при високочастотному УЗД — дрібні, до 1–5 мм, кісти в печінці);
  - біліарна атрезія (трикутний рубець у ділянці воріт печінки, зменшення розміру та зміни форми жовчного міхура, зміни жовчних протоків, наявність збиткової васкуляризації при дослідженні у кольоровому режимі).
- Доповідач представив сучасні методи УЗД:
- еластографія (визначення зсувної хвилі), яка дозволяє встановити ступінь фіброзу печінки,

- кількісне визначення ехоструктури (acoustic structure quantification — ASQ);
- застосування контрастів та отримання 3D-реконструкції судин печінки;
- нанотехнології.

Підбиваючи підсумки доповіді, Б.Тарасюк підкреслив важливість комплексного УЗД органів черевної порожнини у дітей, яке, за його словами, дозволяє клініцистам, з урахуванням ехографічної семіотики діагностованої патології, встановлювати остаточний діагноз.

Про таргетну терапію при синдромі Жильбера розповіла доцент кафедри генетики, акушерства, гінекології та медицини плоду Харківської медичної академії післядипломної освіти **Олена Бабаджанян**, навівши дані спостереження та лікування 42 дітей з цією спадковою нетяжкою гіпербілірубінемією, пов'язаною зі зниженням у гепатоцитах активності уридиндифосфатглюкуронілтрансферази 1A1, що проявляється періодичними епізодами жовтяниці, диспепсії, астенії. Спікер зазначила, що у всіх обстежених дітей виявлено функціональні порушення жовчного міхура та жовчовивідних шляхів із переважанням гіпомоторної функції жовчного міхура, у 12 пацієнтів відмічено різні ступені жовчнокам'яної хвороби. На переконання автора доповіді, найбільш патогенетично обґрунтованим лікуванням при синдромі Жильбера є застосування препаратів жовчних кислот, які, поряд із традиційною терапією фенобарбіталом, у дозі 10 мг/кг/добу призначали всім пацієнтам превентивними курсами протягом 3 міс 2 рази на рік. Відзначивши ефективність подібної терапії, О. Бабаджанян запропонувала застосування препаратів урсодезоксихолієвої кислоти вже з перших днів захворювання та на етапі діагностичного пошуку.

Протягом другого пленарного засідання делегати конференції мали змогу почути низку змістовних доповідей, присвячених аутоімунній патології печінки, проблемам терапевтичного супроводу дітей із холестаазом, гепатотоксичності лікарських засобів. Також провідні дитячі хірурги НМУ імені О.О. Богомольця — науковці кафедри дитячої хірургії на чолі з професором Д.У. Кривченею — представили власні результати багаторічної праці та ознайомили аудиторію з сучасними методиками хірургічного лікування при патології печінки та жовчовивідних шляхів у дітей.

**Вікторія Ніколаєнко,  
фото Сергія Бека**

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Потенційно алергенні продукти ребенок должен попробовать как можно раньше



Позднее введение в рацион ребенка продуктов, являющихся потенциально аллергенными, повышает вероятность развития пищевой аллергии — к такому выводу в ходе крупного лонгитудинального исследования пришли ученые Университета МакМастера (McMaster University), Гамильтон, Канада.

В частности, исключение из детского рациона молока, куриных яиц и арахиса в первый год жизни повышает риск развития сенсibilизации к ним в дальнейшем. Результаты работы опубликованы в журнале «Pediatric Allergy and Immunology».

В ходе исследования ученые проанализировали состояние здоровья более 2100 детей, проживающих в Канаде. Они пришли к выводу, что у детей, чей рацион питания в течение первого года жизни не содержал коровьего молока, риск развития сенсibilизации к нему был в 4 раза выше, чем у их сверстников, употреблявших данный продукт (относительный риск (ОР) 3,69; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,37–9,08). Аналогично избегание куриных яиц и арахиса повышало риск дальнейшей сенсibilизации к ним в 2 раза (сенсibilизация к куриным яйцам ОР 1,89; 95% ДИ 1,25–2,80; сенсibilизация к арахису 1,76; 95% ДИ 1,07–3,01). Авторы работы обратили внимание, что наибольшее преимущество отмечено в раннем знакомстве ребенка с куриным яйцом, поскольку его употребление в первые 12 мес жизни значительно снижало риск развития всех трех пищевых аллергий.

Анализируя рационы питания детей, ученые пришли к выводу, что большинство родителей опасаются предлагать детям потенциально аллергенные продукты, особенно куриные яйца и арахис. Так, только 3% участников употребляли куриные яйца до достижения ими возраста 6 мес, а арахис пробовали в этом возрасте лишь 1% детей. Арахис воспринимается родителями как особо аллергенный продукт, и 63% из них не вводили его в питание детей в возрасте до 1 года.

Руководитель работы доктор Малколм Сирс (Malcolm Sears) отметил, что сенсibilизация в раннем детском возрасте ассоциирована с повышенным риском развития бронхиальной астмы, экземы и аллергического ринита в последующие годы. Не все случаи сенсibilизации приводят к возникновению пищевой аллергии, однако они определенно являются важным этапом патогенеза данной патологии. Он подчеркнул, что полученные результаты согласуются с современными рекомендациями по вскармливанию детей, согласно которым, такие продукты, как коровье молоко, куриное яйцо и арахис, следует предлагать детям в возрасте 4–6 мес. Такие рекомендации — это важное изменение в мышлении — от полного избегания аллергенных продуктов к их раннему введению для снижения риска развития пищевой аллергии.

**McMaster University (2017)** Delayed food introduction increases risk of sensitization, study finds. ScienceDaily, June 08 ([www.sciencedaily.com/releases/2017/06/170608123531.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2017/06/170608123531.htm)).

**Tran M.M., Lefebvre D.L., Dai D. et al. (2017)** Timing of food introduction and development of food sensitization in a prospective birth cohort. *Pediatr. Allerg. Immunol.*, May 29 [Epub. ahead of print].

**Юлія Котиківич**