

УДК 616.36-008.5

КРАМАРЬОВ С.О.¹, ВИГОВСЬКА О.В., ПАЛАТНА Л.О.¹, ШПАК І.В.¹, ПРОЧУК Л.Б.¹, БОЛЬШАКОВА Л.А.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Міська дитяча інфекційна клінічна лікарня м. Києва, Україна

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЖОВТЯНИЦЬ У ДІТЕЙ. ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ (клінічна лекція)

Резюме. Залежно від того, на якому рівні відбулося порушення обміну білірубину, виділяють такі види жовтяниць: надпечінкова, печінкова, підпечінкова. Для надпечінкової жовтяниці характерне підвищення рівня непрямого білірубину в крові при нормальній активності печінковоклітинних ферментів, паралельно в крові має місце зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів і високий ретикулоцитоз. Характерною лабораторною ознакою печінкової жовтяниці є підвищення рівня загального білірубину за рахунок прямого й підвищення активності печінковоклітинних ферментів. Підпечінкова жовтяниця виникає при порушенні відтоку жовчі з жовчного міхура і жовчних проток у порожнину тонкої кишки.

Ключові слова: жовтяниця надпечінкова, печінкова, підпечінкова, вірусний гепатит, діти.

Під жовтяницею розуміють жовтяничне забарвлення шкіри та склер у результаті накопичення білірубину в сироватці крові з подальшим його відкладенням у підшкірній жировій клітковині.

У здорової людини рівень загального білірубину в сироватці крові коливається в межах від 3,4 до 20,5 мкмоль/л. Зазвичай фракція прямого білірубину становить менше ніж 15 % від загального білірубину. Жовтяницю можна виявити тільки при рівні загального білірубину в крові більше за 51,3 мкмоль/л.

При диференціальній діагностиці жовтяниць у першу чергу необхідно знайти відповідь на питання, чим вони обумовлені. Це може бути пов'язано з гемолізом еритроцитів, ураженням печінки, холестаазом або іншими факторами. Для вирішення цього питання необхідно враховувати особливості порушень в окремих ланках пігментного обміну.

Залежно від того, на якому рівні сталося пошкодження обміну білірубину, виділяють такі види жовтяниць: надпечінкова, печінкова, підпечінкова.

Для надпечінкової жовтяниці характерне підвищення рівня непрямого білірубину в крові при нормальній активності печінковоклітинних ферментів, паралельно в крові має місце зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів і високий ретикулоцитоз. У сечі та калі підвищується рівень уробіліну й уробіліногену. Відмічається позитивна пряма проба Кумбса.

Найбільш поширеною жовтяницею в періоді новонародженості є фізіологічна жовтяниця новонароджених. Цей стан розвивається у всіх новонароджених, проте іктеричність шкірних покривів виявляється лише в 60–70 % дітей. Фарбування шкіри в новонароджених з'являється при різних рівнях білірубину в сироватці

крові: у доношених новонароджених при концентрації 51–75 мкмоль/л, а в недоношених — 85–103 мкмоль/л. Фізіологічну жовтяницю новонароджених вважають наслідком уповільненого формування ферментних систем, необхідних для зв'язування непрямого білірубину. Жовтяниця виникає на 2–4-й день життя, максимально виражена на 4–5-ту добу, зникає на 11–14-й день.

Більш яскрава клінічна картина може спостерігатися при несумісності груп крові та резус-фактора. У даному випадку має місце імунологічний конфлікт перинатального періоду, обумовлений різницею в антигенній структурі еритроцитів матері та плода. Також гемоліз еритроцитів у періоді новонародженості може мати місце при вроджених аномаліях гемоглобіну або еритроцитів. З цієї групи найбільш часто зустрічається анемія, обумовлена недостатністю в еритроцитах ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД). Недостатність Г-6-ФД успадковується як не повністю домінуюча, зчеплена з Х-хромосомою ознака. Серед захворілих дітей хлопчики зустрічаються в три рази частіше, ніж дівчатка.

Особливий інтерес становить гемолітична жовтяниця, пов'язана з вигодуванням грудним молоком. Цей синдром характеризується тривалою непрямою гіпер-

Адреса для листування з авторами:
Крамарьов Сергій Олександрович
E-mail: skramarev@ukr.net

© Крамарьов С.О., Виговська О.В., Палатна Л.О., Шпак І.В.,
Прочук Л.Б., Большакова Л.А., 2016

© «Актуальна інфектологія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Таблиця 1. Класифікація надпечінкової (гемолітичної) анемії

Назва	Приклад
Гемоглобінопатії	Серпоподібноклітинна анемія
Ферментопатії	Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
	Дефіцит глюкозо-1-фосфатуридилтрансферази
Порушення будови еритроцитів	Мікросфероцитоз
Неефективний еритропоез	Таласемія
Лікарський гемоліз	Метилдофа, фуразолідон
Інфекційний гемоліз	Сепсис
	Малярія
	Мікоплазмоз
Імунний гемоліз	Несумісність груп крові
	Несумісність резус-фактора
	Колагенози
	Лейкози
Недостатність кон'югації білірубіну гепатоцитами	Фізіологічна: — жовтяниця новонароджених — жовтяниця недоношених
	Медикаментозна: — спричинена левоміцетином — глюкокортикоїдними гормонами
	Токсична: — гіпоксія — атрезія стравоходу — галактоземія
Травма еритроцитів	Штучний клапан серця
Метгемоглобінопатії	Недостатність метгемоглобінредуктази
Гіпергемоліз при агенезії селезінки	Синдром Івемарка
Непереносимість грудного молока	—
Підвищення продукції білірубіну	Великі гематоми
	Крововиливи в черевну порожнину
	Крововиливи в плевральну порожнину

білірубінемією в здорового новонародженого. Типовим є підвищення непрямого білірубіну в перший тиждень після народження і з моменту прикладання дитини до грудей. Вважається, що рівень білірубіну крові максимально підвищується протягом 2 тижнів, а потім протягом ще 2 тижнів знижується й нормалізується протягом 4–12 тижнів. Дана жовтяниця зустрічається у 1–2 % новонароджених. Жовтяницю, пов'язану з грудним вигодовуванням, можна розділити на ранню, яка з'являється на 1-му тижні життя, і пізню, яка з'являється в кінці 1-го тижня життя. Вважається, що є декілька причин для розвитку цієї форми жовтяниці: материнське молоко має здатність пригнічувати глюкуронізацію білірубіну, у новонароджених дітей має місце підвищена реабсорбція білірубіну з кишечника, у дітей на грудному вигодовуванні в результаті перетравлення грудного молока підвищується в крові вміст неестерифікованих жирних кислот, що пригнічують кон'югацію білірубіну.

Окремим питанням може бути вплив різних лікарських речовин, що потрапляють із молоком матері

до дитини і впливають на рівень непрямого білірубіну в крові. Так, аспірин може витіснити білірубін із зв'язку з альбуміном, викликаючи гіпербілірубінемію. Левоміцетин і глюкокортикоїдні гормони пригнічують активність глюкуронілтрансферази. Останнє також може мати місце при підвищеному вмісті в грудному молоці прегнандіолу, галактози. Гемоліз еритроцитів у новонародженого може бути викликаний наявністю в грудному молоці фурадонінів.

Для новонароджених стан гіпербілірубінемії є небезпечним, тому що непрямий білірубін може проходити через гематоенцефалічний бар'єр і викликати ядерну жовтяницю. У дітей старшого віку гемолітичні жовтяниці трапляються дещо рідше.

Печінкова жовтяниця частіше зустрічається у дітей старшого віку. В її етіології провідне місце посідають вірусні гепатити В, С, D, G, F, TT, TTV — з парентеральним механізмом передачі, А, Е — з ентеральним механізмом передачі. Центральною ланкою при паренхіматозних жовтяницях є синдром цитолізу. Під дією

Таблиця 2. Класифікація печінкової (паренхіматозної) жовтяниці

Назва	Приклад
Інфекційні	Вірусні гепатити А, В, С, D, G, E, F, TT, TTV
	Інфекційні гепатити: — герпетичний — цитомегаловірусний — ентеровірусний — ієрсиніозний — лептоспірозний — хламідійний — при інфекційному мононуклеозі — сальмонельозний — лістеріозний — при вродженому токсоплазмозі — при вродженій краснусі — при сепсисі — при амебіазі — при жовтій лихоманці
Лікарські	Еритроміцин
	Аміназин
	Протитуберкульозні препарати
	Цитостатики
	Препарати, що застосовуються для холецистографії
Фокальні ураження печінки	Саркоїдоз
	Туберкульоз
	Ехінококоз
	Рак печінки
Порушення захоплення білірубину печінковими клітинами	Синдром Жильбера
Порушення кон'югації білірубину	Синдром Криглера — Найяра
Зміни цитоплазми гепатоцитів	Хвороба Вільсона
	Гемохроматоз
Аномалія виведення білірубину	Синдром Дубіна — Джонсона

збудників гепатитів підвищується проникність мембран гепатоцитів, внутрішньоклітинних лізосом, що призводить до виходу протеолітичних ферментів. Кінцевим ефектом впливу останніх є гідролітичний розпад гепатоцитів, порушення екскреції та захоплення білірубину, його регургітація. *Характерною лабораторною ознакою печінкової жовтяниці* є підвищення рівня загального білірубину за рахунок прямого та підвищення активності печінковоклітинних ферментів. Серед усіх вірусних гепатитів найбільш вивчений вірусний гепатит В. Відомості про нього з'явилися в 1965 р., з моменту відкриття «австралійського антигену». За даними ВООЗ, у світі налічується 300–400 млн хронічних носіїв вірусу гепатиту В, кількість летальних випадків при різних формах гепатиту В досягає 250 тис. на рік. Передача гепатиту В через плаценту реалізується в 10–50 % випадків. Найбільш активна передача вірусу відбувається від матерів, у яких активний процес у печінці — до 90–95 % випадків. Важливим є те, у якому триместрі вагітності захворіла мати. Якщо на пізніх термінах вагітності, то ймовірність інфікування становить 30–60 %, а якщо на ранніх, то вона не перевищує 10 %. Можливе зараження новонародженого при про-

ходженні через пологові шляхи матері, годуванні грудним молоком, при цьому поверхневий антиген може виділятися із кров'ю з тріщин сосків. При зараженні вірусом гепатиту В можуть розвинутиися два процеси: реплікація вірусу та його інтеграція в геном гепатоцитів. З першим процесом пов'язаний розвиток гострого й хронічного гепатиту В, а з другим — хронічне носійство вірусу.

Клінічний випадок 1. Дитина М., 2 місяці, народилась від матері-носія HBsAg. Вагітність перебігала фізіологічно. Кесарів розтин у 38 тижнів. Вага при народженні 3050 г, зріст — 52 см. Встановлено вроджену ваду серця — дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП).

З 15.11 по 06.12.2015 р. дитина перебувала в клінічній дитячій лікарні м. Києва на стаціонарному лікуванні з діагнозом «кон'югаційна жовтяниця». Виписана в задовільному стані. Призначено урсофальк 0,5 мл 2 рази на день. Спостерігалася у дільничного педіатра. З 26.12.2015 р. з'явилася жовтяничність слизових оболонок, збільшення розмірів печінки до 4 см. 28.12.2015 р. в аналізі крові — гіпербілірубінемія за рахунок кон'югованої фракції, підвищення ала-

нінамінотрансферази (АЛТ). Встановлено діагноз «гепатит?». Направлена в Київську міську дитячу клінічну інфекційну лікарню (КМДКІЛ).

Дані обстеження: загальний аналіз крові: ер. — $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нb — 98 г/л, Нt — 27 %, тромб. — $250,0 \cdot 10^9$, лейкоц. — $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$, Е — 1 %, П — 13 %, С — 43 %, Л — 35 %, М — 8 %, ШОЕ — 4 мм/год; цукор крові — 5,0 ммоль/л. Загальний аналіз сечі: білок, цукор, кетони — не виявлено, питома вага 1010, лейкоц. — 3–5 у п/з. Біохімія крові: загальний білок — 56,0 г/л, альбуміни — 50 %, глобуліни — 50 %, А/Г коеф. — 1; К — 4,23 ммоль/л, Na — 134 ммоль/л, хлориди — 108 ммоль/л, сечовина — 2,7 ммоль/л, залишковий азот — 12,8 ммоль/л, азот сечовини — 1,3 ммоль/л, креатинін — 0,035 ммоль/л. Білірубін — 96,12 мкмоль/л, прямий — 57,81 мкмоль/л, непрямий — 38,31 мкмоль/л; тимолова проба — 5,3 од/л, лужна фосфатаза — 955 од/л, АЛТ — 8,4 ммоль/л, АСТ — 4,3 ммоль/л. Коагулограма: ПТІ — 60 %, фібриноген загальний — 2,2 г/л, фібриноген В (+).

УЗД органів черевної порожнини: 30.12.2015 р. Печінка в розмірах збільшена (+4,0 см), контур рівний, ехогенність підвищена, ехоструктура неоднорідна (лінійні ехо-включення), загальний жовчний протік 1,0 мм. Портальна вена діаметром 4,6 мм. Жовчний міхур скорочений. Селезінка збільшена на 0,5–1,0 см. Контур чіткий, рівний. Довжина 6,5 мм, товщина 23,0 мм.

Дитина обстежена на маркери вірусного гепатиту В: HBsAg (+), Ab IgM HBsAg (–), Ab IgG HBsAg (+), полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) на гепатит В крові (–), Ab IgG HBeAg (+).

Заключний клінічний діагноз: вроджений вірусний гепатит В, типова середньотяжка форма.

Супутній: вроджена вада серця — ДМШП.

Вірусний гепатит С у самостійну нозологічну одиницю було виділено в 1978 р. У загальній структурі захворюваності на вірусні гепатити дітей він становить 1,5–2 %, тоді як у структурі сироваткових гепатитів він становить 18,5 %, а вірусний гепатит В — 11 і 55,4 % відповідно. На відміну від гепатиту В ризик передачі гепатиту С від матері до плода становить 3 %, а частка внутрішньосімейної передачі не перевищує 4–5 %. Зате величина ризику зараження медичних працівників навіть при одноразовому уколi інфікованою голкою досягає 10 %. Відмінністю даної інфекції є високий ступінь хронізації процесу. Після перенесеного гострого гепатиту С хронічний гепатит формується в 70–80 % випадків, ще в 15–20 % розвивається цироз печінки або гепатокарцинома.

Перші відомості про **вірусний гепатит D** з'явилися в 1977 р., на його частку в структурі вірусних гепатитів припадає 2–3 %, а серед сироваткових гепатитів — 15 %. Залежно від характеру інфікування захворювання може перебігати у двох формах: змішано-гострий гепатит В і D (коінфекція) і хронічний гепатит В і D (суперінфекція). Особливістю гострої форми гепатиту D є високий відсоток фульмінантних форм. Серед всіх випадків гострої печінкової недостатності при вірусних

гепатитах на гепатит D припадає 20–40 %. Особливістю хронічного гепатиту D є велика частота (до 45 %) переходу в цироз печінки і виражена активність процесу.

Перші відомості про **вірусний гепатит G** з'явилися в 1993 р. Існує вертикальний механізм передачі від матері до плода. Ризик інфікування плода в такому випадку може досягати 50 %. Зараження дитини відбувається під час пологів, у момент скорочення матки, коли материнська кров потрапляє в циркуляцію плода. У літературі не описано жодного випадку зараження гепатитом G після проведення кесаревого розтину. У структурі вірусних гепатитів на гепатит G припадає 0,3–0,5 %. Однак в етіологічній структурі печінкової недостатності він становить 12–50 %, а у структурі хронічних гепатитів — 2–9 %. Особливістю гепатиту G є те, що він частіше перебігає у вигляді коінфекції з вірусами гепатитів В, С, D і рідше — як моноінфекція.

Описано розвиток гострих фульмінантних форм гепатиту E у вагітних.

Для етіологічної розшифровки вірусних гепатитів пропонуються такі лабораторні методи досліджень: вірусний гепатит А — анти-HAV IgM; вірусний гепатит В: гостра фаза — виявлення в крові HBsAg, виявлення в крові анти-HBсog класу М, виявлення в крові HBeAg, визначення PCR DNA HBV; реконвалесценція — виявлення анти-HBs антитіл, виявлення анти-HBсog класу G, виявлення анти-HBe антитіл; персистенція інфекції — виявлення HBsAg, виявлення анти-HBс антитіл класу G; вірусний гепатит С — виявлення HCV RNA методом ПЛР, виявлення анти-HCV антитіл класу М, G, сумарних класу М, G; вірусний гепатит D — виявлення HDV RNA методом ПЛР, виявлення анти-D антитіл сумарних класу М, G; вірусний гепатит G — виявлення HGV RNA методом ПЛР, виявлення антитіл до поверхневого протеїну E2 HGV; вірусний гепатит E — виявлення HEV RNA методом ПЦР, виявлення антитіл (анти-HEV Ig M і G) методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Інфекційні гепатити. Герпетичний гепатит розвивається найчастіше в немовлят при внутрішньоутробному зараженні вірусом простого герпесу як прояв генералізованої форми інфекції — герпетичного сепсису. Клініка: жовтяниця різного ступеня вираженості; гепатоспленомегалія; везикульозні висипання на шкірі та слизових; ураження центральної нервової системи (ЦНС) (менінгоенцефаліт); ураження очей (кератокон'юнктивіт, хоріоретиніт); ураження легень (інтерстиціальна пневмонія); висока тривала гарячка; геморагічний синдром. Лабораторна діагностика: підвищення загального білірубину за рахунок прямої й непрямой фракцій; помірно підвищена активність АЛТ і АСТ; низький показник протромбінового індексу. Специфічна діагностика: виділення вірусів, вірусних антигенів, ДНК вірусу з везикул, кон'юнктиви очей, спинномозкової рідини, носоглотки (вірусологічний метод, реакція імунофлюоресценції (РІФ), ПЛР); виявлення специфічних антитіл IgM та IgG методом ІФА.

Цитомегаловірусний гепатит. Цитомегаловірус (ЦМВ) — один із представників вірусів герпесу (human herpesvirus-5), збудник захворювань, що характеризуються поліморфною симптоматикою й варіабельністю перебігу. Цитомегаловірусний гепатит найчастіше є проявом уродженої генералізованої інфекції або набутої ЦМВ-інфекції в імунокомпрометованих осіб. Джерелом внутрішньоутробного інфікування плода є мати, хвора на гостру форму ЦМВ-інфекції чи у фазі реактивації вірусу (латентно-хронічна форма). Інфікування плода відбувається через ушкоджену плаценту або під час проходження пологовими шляхами, у разі травмування шкірних покривів плода (анте- чи інтранатальна передача). Важливим є той факт, що на сьогодні не всі вагітні обстежуються на TORCH-інфекції, тому діти народжуються з проявами вродженої ЦМВ-інфекції (енцефаліт, гепатит, хоріоретиніт). Цитомегаловірусний гепатит є провідним клінічним проявом у разі вродженої ЦМВ-інфекції. Може мати безжовтяничний і жовтяничний перебіг. Безжовтянична форма супроводжується незначною клінічною симптоматикою, стан дітей при цьому залишається задовільним. Таку форму діагностують на підставі гепатомегалії та підвищеного рівня трансаміназ. У разі жовтяничної форми основним симптомом є жовтяниця, що рано з'являється на фоні гепатоспленомегалії. Зміни з боку печінки включають холангіт, внутрішньочастковий холестаза, цироз печінки. Клініка: жовтяниця повільно наростає й утримується 1–2 місяці; виражена гепатоспленомегалія; у новонародженої дитини з морфофункціональною незрілістю присутні ознаки ураження ЦНС, інтерстиціальної пневмонії, геморагічного синдрому, вади розвитку. Лабораторна діагностика: збільшення в сироватці крові білірубину до високих цифр за рахунок прямої й непрямой фракцій; підвищення активності АЛТ, АСТ, фруктозо-1-фосфатази (Ф-1-ФА); підвищення рівня лужної фосфатази, загального холестерину; підвищення вмісту бета-ліпопротеїдів, тимолової проби при одночасному зменшенні загального білка й альбумінів; у загальному аналізі крові: анемія, тромбоцитопенія, нормобластоз, ретикулоцитоз. Специфічна діагностика: виділення вірусу на культурі тканин; виявлення вірусної ДНК методом ПЛР у клінічних зразках; цистоскопія з виявленням трансформованих за гігантським типом клітин з великим ядром і вузькою каймою цитоплазми; виявлення специфічних антитіл класів М і G методом ІФА та інші.

Клінічний випадок 2. Дитина М., 2 місяці. Надійшла в КМДКІЛ з діагнозом «внутрішньоутробне інфікування плода. Вірусний гепатит?».

Вагітність I, фізіологічна. Пологи перші — стрімкі на 38-му тижні. Маса тіла 3200 г. Оцінка за шкалою Апгар 8–9 балів.

Скарги на іктеричність склер та шкіри, темну сечу. Анамнез захворювання: через 10 днів після народження спостерігалась жовтушність склер та шкіри. Обстежена дільничним педіатром, діагноз: кон'югаційна жовтяниця. Лікувалась амбулаторно, отримувала хепель по 1/4 табл. 3 рази на день. У віці 1 місяць оглянута педіатром. У біохіміч-

них аналізах крові: загальний білірубін — 82,9 мкмоль/л, прямий — 52,1 мкмоль/л. АЛТ — 77,6 од., АСТ 144 од. Направлена на госпіталізацію в соматичну лікарню, де отримувала ентеросгель, урсосальк, вітамін Е, сульфат магнію. Обстежена на маркери вірусних гепатитів, герпесвіруси. У крові виявлені позитивні маркери ЦМВ-інфекції.

Дитина надійшла до КМДКІЛ. При госпіталізації: стан середньої тяжкості, відмічено збільшення розмірів живота.

За даними УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена в розмірах, край печінки гострий, рівний, ехогенність підвищена, дифузна, ехоструктура однорідна. Стінки внутрішньопечінкових жовчних ходів не розширені. Портальна вена 0,9 мм. Підшлункова залоза не візуалізується. Селезінка збільшена (+1,0) у розмірах, 59 × 19 мм, структура однорідна. Відмічаються лімфовузли в ділянці воріт печінки.

Біохімія крові: загальний білок — 69 г/л, альбуміни — 55 %, глобуліни 45 %, А/Г коеф. — 1,2; сечовина 4,7 ммоль/л, залишковий азот — 17,2 ммоль/л, азот сечовини — 2,15 ммоль/л, креатинін — 0,052 ммоль/л, ПТТ — 90 %. Білірубін: загальний — 57,8 мкмоль/л, прямий — 23,30 мкмоль/л, непрямий — 34,51 мкмоль/л, АЛТ — 240,0 од., АСТ — 61,6 од.

Маркери гепатитів В та С — негативні. Виявлені позитивні серологічні маркери ЦМВ-інфекції: IgM CMV, IgG CMV, PCR крові (+) RNA CMV.

Заключний клінічний діагноз: уроджений гепатит ЦМВ-етіології.

Токсоплазмозний гепатит може розвиватись як прояв внутрішньоутробної інфекції в немовлят та як синдром набутої інфекції в імунокомпрометованих осіб. Збудник інфекції належить до типу найпростіших, роду *Toxoplasma gondii*. Клініка: помірна жовтяниця, має хвилеподібний перебіг і зберігається протягом 3–5 міс.; виражені ознаки холестазу; гепатолієнальний синдром; при вродженому токсоплазмозному гепатиті — вади розвитку ЦНС, відставання у фізичному розвитку, ознаки портального цирозу печінки; можливе ураження легень. Лабораторна діагностика: підвищення білірубину переважно за рахунок кон'югованої фракції; підвищення активності ферментів АЛТ, Ф-1-ФА, лужної фосфатази; збільшення рівнів загального холестерину та бета-ліпопротеїдів. Специфічна діагностика: визначення специфічних антитіл у реакції зв'язування комплементу (РЗК), РІФ, ІФА.

Ентеровірусний гепатит являє собою одну із клінічних форм ентеровірусної інфекції або зрідка може бути проявом вродженої Коксаки-інфекції. Збудники — група кишкових вірусів (Коксаки, А і В, ЕСНО). Вірус проявляє тропізм до багатьох органів і тканин. Залежно від переважаючого його впливу розрізняють міотропну дію — розвивається синдром міалгії, кардіотропну — міокардит, ентеротропну — гастроентерит, нейротропну — менінгіт та енцефаліт, лімфотропну — мезаденіт, гепатотропну — гепатит. Клініка: гострий початок, гарячка, гіперемія шкіри, слизових ротоглотки, головний біль, міалгія; помірна жовтяниця; збільшення розмірів печінки; часто атипові, стерті, безжовтяничні

форми гепатиту; швидка динаміка протягом 7–10 днів; у новонароджених можлива тяжка форма гепатиту. Лабораторна діагностика: помірне підвищення активності АЛТ, АСТ; помірне підвищення рівня загального білірубину за рахунок прямої фракції; при тяжких формах значне зниження протромбінового індексу. Специфічна діагностика: виділення вірусу з фекалій, змивів з носоглотки, спинно-мозкової рідини вірусологічним методом; чотирикратний приріст специфічних антитіл у РН і РТГА.

Лістеріозний гепатит розвивається найчастіше в новонароджених, як один з проявів гранулематозного сепсису або септикопемії. Збудник лістеріозу — *Listeria monocytogenes* — належить до сімейства коринебактерій. Збудник потрапляє в організм людини через шлунково-кишковий тракт, дихальну систему, шкіру. Лімфо- й гематогенно він проникає у внутрішні органи (печінку, селезінку, ЦНС), розмножується з утворенням гранульом (лістеріом), які піддаються некрозу з утворенням абсцесів. Клініка: жовтяниця різного ступеня вираженості, що з'являється на висоті клінічних проявів; на шкірі й слизових — петехіальний або дрібновузликосий висип за типом білуватих гранульом; гепатолієнальний синдром; тяжкий стан хворих за рахунок токсикозу, порушення ритму дихання, серцевої недостатності, менингоенцефаліту. Лабораторна діагностика: високий вміст кон'югованого білірубину; підвищення активності печінковоклітинних ферментів; у периферичній крові — лейкоцитоз. Специфічна діагностика: виділення лістерій у посівах з крові, ліквору, меконію, сечі тощо; наростання титру специфічних антитіл у серологічних реакціях (реакція аглютинації (РА), РЗК).

Єрсиніозний гепатит. Єрсиніоз — гостре антропонозне захворювання з аліментарним механізмом зараження, що має перебіг гострої кишкової інфекції. Можливі генералізовані форми з поліморфною клінікою, залученням у процес різних органів і систем (печінки, легень, нирок, суглобів тощо). Збудник захворювання — *Yersinia enterocolitica*. Єрсиніозний гепатит може розвинутих первинно або в період рецидиву. Клініка: інтоксикаційний синдром (гарячка, головний біль, міалгії, артралгії, загальна слабкість, відмова від їжі) зберігається й у період розвитку жовтяниці; ступінь вираженості інтоксикації не відповідає легкому й помірному підвищенню біохімічних показників; жовтяниця з'являється на 1–4-й день від початку хвороби, досягає максимуму протягом 1–2 діб; гепатомегалія зберігається протягом 3–4 тижнів. Лабораторна діагностика: підвищення рівня білірубину за рахунок зв'язаної фракції; підвищення рівня трансфераз; помірне підвищення тимолової проби; у загальному аналізі крові — лейкоцитоз, нейтрофілоз із паличкоядерним зсувом, значно підвищена ШОЕ. Специфічна діагностика: бактеріологічний метод — висів збудника з фекалій, сечі, крові, ліквору тощо; виявлення специфічних антитіл у РА, реакції пасивної гемаглютинації й наростання титру в 4 рази.

Лептоспірозний гепатит. Лептоспіроз — гостре інфекційне захворювання, викликається патоген-

ними лептоспірами, передається переважно водним шляхом, характеризується гарячкою, симптомами загальної інтоксикації, ураженням нирок, печінки, нервової системи. Клініка: наростаюча рання жовтяниця (на 2–3-й день хвороби); збільшення печінки; геморагічний синдром; міалгії; ниркова недостатність; виражений інтоксикаційний синдром (головний біль, блювота, менінгізм); зниження артеріального тиску, тахі- або брадикардія. Лабораторна діагностика: підвищення рівня білірубину за рахунок зв'язаної фракції; незначне підвищення рівня трансфераз; у загальному аналізі крові — лейкоцитоз, нейтрофілоз із паличкоядерним зсувом, значно підвищена ШОЕ; у сечі — мікрогематурія, протеїнурія, циліндрурія. Специфічна діагностика: бактеріологічне дослідження крові, сечі, ліквору (пряма мікроскопія в темному полі та посів на спеціальні середовища); серологічні методи дослідження парних сироваток (реакція мікроскопічної аглютинації та лізису, РЗК). Діагностичні титри 1 : 100 та 1 : 10 відповідно.

Гепатит при інфекційному мононуклеозі. Інфекційний мононуклеоз — первинна форма Епштейна — Барр вірусної інфекції, викликається Епштейна — Барр вірусом (ЕБВ) із сімейства герпесвірусів і характеризується гарячкою, лімфаденопатією, ангіною, гепатоспленомегалією та появою в крові атипівих мононуклеарів. ЕБВ проникає в В-лімфоїдну тканину ротоглотки, а потім поширюється по всій лімфатичній системі організму. ДНК вірусу проникає в ядро клітин, інфіковані В-лімфоцити безперервно розмножуються. У відповідь на це відбувається активація Т-лімфоцитів і включаються механізми антитілозалежного К-клітинного цитолізу, що є перепоною до малігнізації. Тому інфекційний мононуклеоз розглядають як доброякісний лімфоретикульоз. Клініка: тривала гарячка; синдром ангіни; лімфаденопатія; одутлість обличчя та набряк повік; гепатоспленомегалія; жовтяниця нетривала. Лабораторна діагностика: гіпербілірубінемія із переважанням прямої фракції; незначне підвищення активності АЛТ і АСТ, значне — ЛФ; тимолова проба без змін; у загальному аналізі крові — лейкоцитоз, лімфомоноцитоз, нейтропенія, збільшена кількість атипівих мононуклеарів. Специфічна діагностика: серологічні реакції крові — виявлення в ІФА IgM до вірусу Епштейна — Барр, цитомегаловірусу; виявлення ДНК цих вірусів методом ПЛР у крові, снілі, лімфатичній тканині.

Крім паренхіматозних печінкових жовтяниць відрізняють **паренхіматозно-мікросомальні** й **паренхіматозно-екскреторні**. Перший варіант пов'язаний з дефектами білків-лігандів, що захоплюють білірубін, порушенням утилізації білірубину гепатоцитами, зменшенням глюкуронілізуючого простору. Також може мати місце зменшення захоплення білірубину й аномалія одного з білків інтрацитоплазматичного транспорту.

Одним з варіантів паренхіматозно-мікросомальних жовтяниць є синдром Жильбера. Це захворювання передається автосомно-рецесивним шляхом. Частота цього синдрому сягає 2–6 %. Хлопчики хворіють у 2–4 рази частіше. Синдром Жильбера характеризується

помірною непрямою білірубінемією й незначним підвищенням у половини хворих активності печінково-клітинних ферментів при відсутності ознак гемолізу. Загострення частіше спостерігається після інтеркурентних захворювань, після травм, операцій. Лабораторна діагностика: гіпербілірубінемія з переважанням непрямої фракції без підвищення активності АЛТ і АСТ, тимолової проби та ЛФ.

До цього ж класу печінкових жовтяниць відносять синдром Криглера — Найяра. Це генетично обумовлене захворювання, пов'язане з відсутністю в організмі глюкуронілтрансферази печінки.

Розрізняють два варіанти даного синдрому. Перший більш тяжкий, успадковується автосомно-рецесивним шляхом, при якому повністю відсутня в організмі глюкуронізація білірубину. Він проявляється в першу добу після народження дитини й характеризується непрямою гіпербілірубінемією. Уже в перші 2 тижні життя в дітей розвивається ядерна жовтяниця, клініка якої домінує протягом усієї хвороби. Діти зазвичай гинуть протягом декількох тижнів або місяців. Другий варіант синдрому Криглера — Найяра успадковується автосомно-домінантним шляхом. Клініка його легша, тому що при ньому в організмі зберігається 5–10 % активності глюкуронілтрансферази. При цьому варіанті синдрому має місце помірне підвищення рівня білірубину крові. На відміну від першого типу пігменти жовчі представлені моноглюкуронідом, що вказує на пригнічення глюкуронізації білірубину в каналікулярній мембрані гепатоцита. Лабораторна діагностика: гіпербілірубінемія з переважанням непрямої фракції, у тяжких випадках зовсім не визначається пряма фракція, стеркобілін у калі та уробілін у сечі.

Прикладом третього варіанту паренхіматозно-мікросомальних жовтяниць може бути хвороба Вільсона, що пов'язана з накопиченням міді в різних органах, особливо в печінці, і обумовлена нездатністю лізосом печінки екскретувати білірубін.

Варіантом паренхіматозно-екскреторних жовтяниць є синдром Дубіна — Джонсона. Синдром пов'язаний з вродженою аномалією секреції гепатоцитів деяких органічних аніонів (кон'югованого білірубину, бромсульфалеїну, бенгальського рожевого) при одночасно нормальній секреції жовчних кислот. Захворювання характеризується підвищенням рівня як прямого, так і непрямого білірубину. Активність трансаміназ нормальна. У діагностиці синдрому Дубіна — Джонсона може допомогти проведення бромсульфалеїнової проби.

Підпечінкова, або холестатична, механічна жовтяниця виникає при порушенні відтоку жовчі з жовчного міхура й жовчних проток у порожнину тонкої кишки. Зазвичай це відбувається при закупорюванні протоки каменем, спайками, паразитами, раковою пухлиною, запальним набряком стінок протоки та шийки міхура. Основні симптоми цього виду жовтяниці — це оливкове забарвлення шкіри, білків очей і слизових, що виникає після нападів болю в ділянці правого підбер'я, підвищення температури, різко виражений свербіж

Таблиця 3. Класифікація підпечінкової (механічної) жовтяниці

Назва	Приклад
Інтраканальні	Синдром дуктулярної гіпоплазії
	Сімейний холестаз Хвороба Байлера
	Доброякісний сімейний холестаз Хвороба Саммерксіла
	Спадковий внутрішньопечінковий холестаз Синдром Аженеса
	Вторинний холестаз при вірусних гепатитах
	Медикаментозні холестази Хлорпромазин
	Інфекційний холестаз Шистосомоз
	Імунологічний холестаз Первинний біліарний цироз печінки Склерозуючий холангіт
	Синдром згущення жовчі
	Кісти, пухлини жовчних шляхів
Екстраканальні	Паразитарна закупорка
	Здавлювання жовчних шляхів: — пухлинами — рубцями — гіпертрофованим пілорусом — лімфатичними вузлами

шкіри, при цьому кал знебарвлюється, а сеча сильно світлішає. Механічна жовтяниця найчастіше супроводжує різні захворювання жовчних шляхів, калькульозний холецистит. Для всіх підпечінкових жовтяниць характерні: прогресуюча жовтяниця змішаного типу; нормальна або помірно підвищена активність трансаміназ; підвищення в крові рівня ліпідів, холестерину, лужної фосфатази.

Клінічний випадок 3. УЗД органів черевної порожнини: відзначається метеоризм. Печінка в розмірах збільшена за рахунок правої частки на 10 мм, край печінки гострий, ехогенність паренхіми дещо підвищена. Портальна вена 3 мм, стінки ущільнені, потовщені. Стінка шлунка потовщена до 6 мм. Відрізок товстої кишки звичайної анатомічної структури, у просвіті визначається рівень вільної рідини 2,3 мм. У дугласовому просторі рідини немає. Жовчний міхур не визначається. Підшлункова залоза не візуалізується. Селезінка розміром 70 × 41 мм, структура без особливостей. Стовбур селезінкової вени 4 мм. Нирки розташовані в типовому місці. Овальної форми, у розмірах не збільшені, чашко-мискова система без особливостей.

Консультація керівника відділення. Висновок: неодноразове УЗД печінки, консультація радіологом надісланих знімків КТ печінки не дають можливості виключити діагноз «біліарна атрезія». Показана консультація хірурга в Центрі хірургії печінки Інституту судинної хірургії.

Генетик: біліарна атрезія може мати автосомно-рецесивний тип успадкування з генетичним ризиком 25 %. Проведено медико-генетичне консультування.

Консультація професора відділення трансплантації: у хворі біліарна атрезія (?). Печінкова недостатність. Рекомендована магнітно-резонансна (МР) холангіографія. При підтвердженні діагнозу — трансплантація частини печінки від живого родинного донора. МР-холангіографія органів черевної порожнини: відзначається відсутність жовчного міхура і відсутність візуалізації внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних протоків (common bile duct візуалізується фрагментарно протягом 1,5 см). У проекції воріт печінки по ходу портальної вени та її основних гілок визначаються ознаки перипортального фіброзу у вигляді підвищеного МР-сигналу. Печінка нормально розташована і має нормальні розміри й гладенькі контури. Видимих вогнищевих змін в паренхімі печінки не виявлено. Висновок: виявлені зміни найбільш характерні для атрезії жовчних протоків і жовчного міхура.

Заключний клінічний діагноз: біліарна атрезія, холестатичний гепатит. Гіпоксично-метаболічна енцефалопатія, затримка статокінетичного розвитку.

Список літератури

1. Самсон А.А. Дифференціальна діагностика желтух // Медицина неотложных состояний. — 2013. — № 5 (52). — С. 10-19.
2. Казанцев А.П. Дифференціальна діагностика інфекційних захворювань. — М.: Медицинское информационное агентство, 1999. — С. 45-85.
3. Аллен К., Аронсон Дж. К., Блумфилд П. и др. Гастроэнтерология. Гепатология: Учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. Перевод с англ. / Под ред. В.Т. Ивашкина; Под общ. ред. Н.А. Мухина. — 2011. — 192 с. (Серия «Внутренние болезни по Дэвидсону»).
4. Буеверов А.О., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В. и др. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации. / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд., испр. и доп. — М., 2010. — 208 с.
5. Блум С., Вебстер Дж. Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии: Перевод с англ. / Под ред. В.Т. Ивашкина, И.В. Маева, А.С. Трухманова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 592 с.
6. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Руководство по гастроэнтерологии. — М.: Медицина, 2010. — 457 с.
7. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. — М., 2011.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложненной цирроза печени. — М.: Литтерра, 2011. — 64 с.
9. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. — М., 2011. — 168 с.
10. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия: Руководство. — М.: Медпресс-информ, 2011. — 105 с.
11. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. — М.: МИА, 2011. — 880 с.
12. Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Оганесян К.А. Дифференціальна діагностика доброякісних гіпербілірубінемій // Клиническая медицина. — 2001. — № 3. — С. 8-13.
13. Делягин В.М., Бурков С.Г. Семейные формы функциональных гипербилирубинемий в работе практического врача // Лечащий врач. — 1998. — № 2. — С. 52-56.
14. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // РМЖ. — 1998. — Т. 6, № 7. — С. 460-472.
15. Буеверов А.О. Достижения в изучении патогенеза внутрипеченочного холестаза // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 5. — С. 43-46.
16. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Т. 2 / Под ред. В.С. Камышиковой. — Минск: Беларусь, 2000. — 463 с.
17. Алексеева О.П. Цирроз печени и его осложнения: Учеб. пособие / О.П. Алексеева, М.А. Курьшева. — Нижний Новгород: НГМА, 2004. — 96 с.
18. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
19. Рациональная терапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; под общ. ред. В.Г. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2007.
20. Подымова С.Д. Болезни печени. — М., 2005.
21. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному. — М.: ИД Медпрактика-М, 2005. — 176 с.
22. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (алгоритм диагностики и лечебной тактики). Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: Учебное пособие. — М.: ГОУ ВПО ВУНМЦ МЗ СР РФ, 2006. — 72 с.

Отримано 17.04.16 ■

Крамарев С.А.¹, Выговская О.В.¹, Палатная Л.А.¹, Шпак И.В.¹, Прочук Л.Б.¹, Большакова Л.А.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Городская детская инфекционная клиническая больница г. Киева, Украина

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛТУХ У ДЕТЕЙ. СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ (клиническая лекция)

Резюме. В зависимости от того, на каком уровне произошло нарушение обмена билирубина, выделяют следующие виды желтух: надпеченочная, печеночная, подпеченочная. Для надпеченочной желтухи характерно повышение уровня непрямого билирубина в крови при нормальной активности печеночноклеточных ферментов, параллельно в крови имеет место снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и высокий ретикулоцитоз. Характерным лабораторным

признаком печеночной желтухи является повышение уровня общего билирубина за счет прямого и повышение активности печеночноклеточных ферментов. Подпеченочная желтуха возникает при нарушении оттока желчи из желчного пузыря и желчных протоков в полость тонкого кишечника.

Ключевые слова: желтуха печеночная, подпеченочная, надпеченочная, вирусный гепатит, дети.

Kramariov S.O.¹, Vyhovska O.V.¹, Palatna L.O.¹, Shpak I.V.¹, Prochuk L.B.¹, Bolshakova L.A.²

¹National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

²City Children's Hospital of Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine

**PROBLEMATIC ISSUES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
OF JAUNDICE IN CHILDREN. CASE STUDIES
(Clinical Lecture)**

Summary. Depending on the level, at which bilirubin metabolism disorders occur, the following types of jaundice are identified: hemolytic, hepatocellular, obstructive. Hemolytic jaundice is characterized by increased levels of indirect bilirubin in the blood at a normal activity of liver cell enzymes, in parallel there is a reduction in hemoglobin, red blood cells levels and high reticulocytosis in the blood. A typical laboratory

sign of hepatocellular jaundice is elevated level of total bilirubin due to the direct one and increased activity of hepatocellular enzymes. Obstructive jaundice occurs in violation of the bile outflow from the gallbladder and bile ducts into the lumen of the small intestine.

Key words: hemolytic, hepatocellular, obstructive jaundice, viral hepatitis, children.