



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Бахляевой, Москва

Холестаз (холестатическая гипербилирубинемия) у новорожденных и детей раннего возраста: определение, причины, дифференциальный диагноз, консервативная терапия

А.Н. Горяйнова, к.м.н.¹, М.А. Анцупова², Л.Н. Карасева², Ю.Г. Гетманченко², М.А. Чурносова², Е.В. Россаус², А.Е. Юдина², И.И. Молодкина²

Адрес для переписки: Александра Никитична Горяйнова, alex.goriaynowa@yandex.ru

Для цитирования: Горяйнова А.Н., Анцупова М.А., Карасева Л.Н. и др. Холестаз (холестатическая гипербилирубинемия) у новорожденных и детей раннего возраста: определение, причины, дифференциальный диагноз, консервативная терапия // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 21. С. 24–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-21-24-35

Холестаз (холестатическая гипербилирубинемия) у новорожденных и детей раннего возраста относится к патологическим состояниям, причина развития которых должна быть выявлена в минимально возможный срок. Основными причинами развития холестаза являются гепатит и билиарная атрезия. Их необходимо исключить в первую очередь. При обследовании детей с холестазом должны быть использованы наиболее информативные и доступные методы. Консервативная терапия холестаза у данной категории пациентов включает коррекцию питания, дефицита жирорастворимых витаминов и применение желчегонных средств.

Ключевые слова: холестаз, холестатическая гипербилирубинемия, новорожденные, дети раннего возраста

Краткое, но очень емкое определение холестаза было дано всемирно известным англо-ирландским гепатологом Шейлой Шерлок (1918–2001) – непревзойденным исследователем в области заболеваний печени. Под холестазом понимают уменьшение поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие патологического процесса на каком-либо участке – от гепатоцита до фатерова сосочка [1]. С холестазом связаны два термина: холестатическая гиперби-

лирубинемия и холестатическая желтуха. V. Моуер и соавт. в 2004 г. предложили наиболее удачные, на наш взгляд, критерии холестатической гипербилирубинемии [2]. Холестатическая гипербилирубинемия характеризуется подъемом уровня прямого (конъюгированного) билирубина более 17,1 мкмоль/л при уровне общего билирубина ниже 85,5 мкмоль/л или подъемом прямого билирубина более 20% уровня общего, если уровень общего билирубина выше 85,5 мкмоль/л [2].

Не имея представления о метаболизме билирубина, понять причины холестаза невозможно. Метаболизм билирубина включает четыре этапа:

- ✓ образование непрямого билирубина в клетках ретикулоэндотелиальной системы из эритроцитов;
- ✓ транспорт непрямого билирубина в сосудистом русле с помощью альбумина и доставка непрямого билирубина к гепатоцитам;
- ✓ конъюгация непрямого билирубина в гепатоцитах и его трансформация в прямой (конъюгированный) билирубин или печеночный клиренс билирубина;
- ✓ поступление (эксреция) прямого (конъюгированного) билирубина в двенадцатиперстную кишку и его элиминация со стулом.

Из четырех этапов наиболее сложным считается третий, так называемый печеночный клиренс билирубина. Печеночный клиренс билирубина достигается за счет захвата и накопления непрямого билирубина гепатоцитами, конъюгации непрямого свободного билирубина до билирубина глюкуронида (конъюгированного прямого связанного билирубина), эксреции конъюгированного би-



лирубина в желчь и частично в синусоидальную кровь, перезахвата конъюгированного билирубина гепатоцитами из синусоидальной крови [3]. Печеночный клиренс билирубина (рис. 1) обеспечивает огромное количество ферментов (более 350). Их точное число не установлено, но каждый из них выполняет очень важную и фактически незаменимую функцию [3].

Врожденные нарушения метаболизма билирубина лежат в основе ряда заболеваний, таких как синдром Криглера – Найяра, болезнь Жильбера, синдромы Люси – Дрисколла, Ротора. С транзитным нарушением конъюгации билирубина связаны желтуха здоровых новорожденных – физиологическая и естественного вскармливания (рис. 2).

Несмотря на то что непрямой (неконъюгированный) и прямой (конъюгированный) билирубин – фракции одного вещества и входят в состав общего билирубина, между ними имеются кардинальные различия (табл. 1). Оценивая состояние ребенка с желтухой, врач-педиатр должен понимать, что темная моча и гипохолчный (или реже ахолчный) стул свидетельствуют о высоком уровне прямого, водорастворимого, конъюгированного билирубина, который при сохранном билирубиновом обмене не должен превышать 10% уровня общего билирубина. Критерием затяжной желтухи является ее сохранность после 14-го дня жизни. Современные рекомендации по ведению новорожденных требуют обязательного повторного определения уровня общего билирубина и его фракций с интервалом 10–14 дней во всех случаях затяжной желтухи. Соблюдение этого правила позволит избежать поздней постановки диагноза и обеспечить адекватную терапию.

Частота прямой (конъюгированной) гипербилирубинемии – один случай на 2500 живорожденных. Среди причин прямой гипербилирубинемии выделяют:

1) врожденные нарушения секреции прямого (конъюгированного) билирубина в желчные капилляры или перезахвата

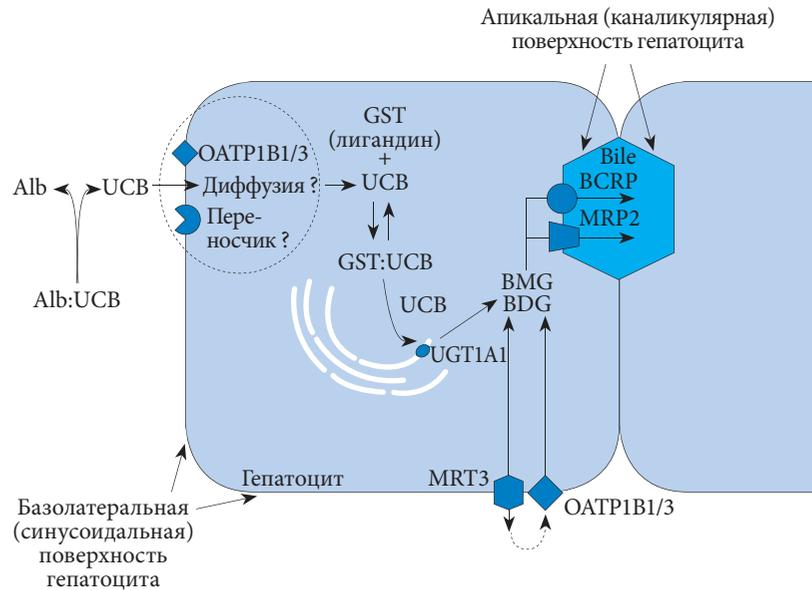


Рис. 1. Схема печеночного клиренса билирубина (Alb – альбумин, UCB – неконъюгированный билирубин, BCRP – туморрезистентный протеин, BMG – билирубин моноглюкуронид, BDG – билирубин диглюкуронид, GST – глутатион-S-трансфераза, MRP – протеин, ассоциированный с лекарственной мультирезистентностью, OATP – транспортный протеин органических анионов, UGT – уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза)

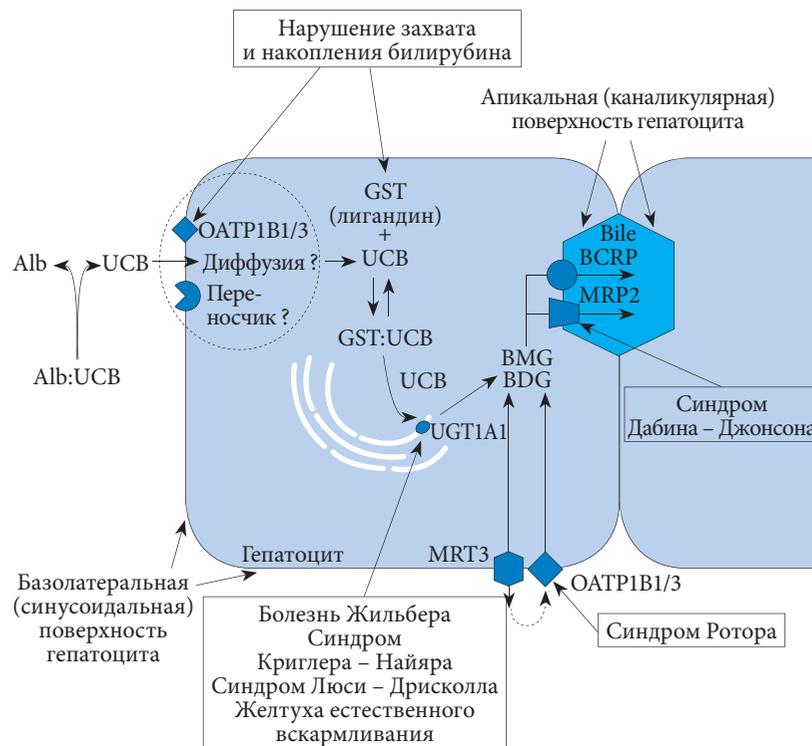


Рис. 2. Схема врожденных нарушений печеночного клиренса билирубина (синдром Ротора – нарушение перезахвата билирубина из синусоидальной крови и возврат его в гепатоцит; синдромы Жильбера, Криглера – Найяра, Люси – Дрисколла, желтуха естественного вскармливания – нарушение конъюгации билирубина; синдром Дабина – Джонсона – нарушение секреции конъюгированного билирубина в желчные капилляры)

педиатрия



Таблица 1. Свойства непрямого и прямого билирубина

Непрямой (неконъюгированный) билирубин	Прямой (конъюгированный) билирубин
Липофильный (жирорастворимый)	Гидрофильный (водорастворимый)
Не способен к ренальной и билиарной секреции	Способен к ренальной и билиарной секреции
Токсичен для ЦНС	Не токсичен для ЦНС

конъюгированного билирубина гепатоцитами из синусоидальной крови;

2) развитие холестаза.

С нарушением секреции и перезахвата прямого билирубина связаны два заболевания – синдром Дабина – Джонсона (Dubin – Johnson) и синдром Ротора (Rotor). Развитие холестаза (холестатической желтухи) играет более существенную роль.

Прямая (нехолестатическая) гипербилирубинемия, обусловленная врожденным нарушением секреции и перезахвата билирубина

Синдром Дабина – Джонсона впервые описан в 1954 г. у взрослых I.N. Dubin и F.B. Johnson [4], а также H. Sprinz и R.S. Nelson [5]. Характерными признаками заболевания являются постоянная незначительная желтуха, обусловленная гипербилирубинемией с выраженным преобладанием прямого билирубина, «черная» печень при эндоскопическом исследовании и отсутствие иных симптомов, указывающих на гепатобилиарное заболевание. Впоследствии было установлено, что синдром Дабина – Джонсона наследуется по аутосомно-рецессивному типу и является результатом гомозиготных или гетерозиготных мутаций гена, кодирующего синтез ABCC2/MRP2-транспортного протеина. У пациентов с синдромом Дабина – Джонсона или полностью отсутствует, или выражено снижен уровень ABCC2/MRP2-транспортного протеина, обеспечивающего секрецию конъюгированного билирубина в желчные капилляры и синусоидальную кровь [6, 7]. Синдром Дабина – Джонсона в основном выявляется в юношеском

возрасте, у детей с конъюгированной гипербилирубинемией и отсутствием других нарушений функций печени. Изредка может отмечаться манифестация синдрома в неонатальном периоде. У новорожденных течение синдрома Дабина – Джонсона может осложниться развитием холестаза и гепатомегалией. В этом случае уровень билирубина составляет ≥ 340 мкмоль/л. Высокий уровень билирубина у больных с синдромом Дабина – Джонсона в неонатальном периоде может быть связан с двумя факторами – физиологической незрелостью метаболизма билирубина и дефектом MRP2-транспортного протеина. По мере созревания функций печени симптомы желтухи исчезают и в более старшем возрасте проявляются только интермиттирующей гипербилирубинемией.

Конъюгированная гипербилирубинемия никогда не бывает выраженной вследствие ренальной экскреции глюкуронидов билирубина (прямого билирубина). Как уже отмечалось, прямой билирубин относится к водорастворимым веществам и легко выводится с мочой. Синдром Дабина – Джонсона протекает без каких-либо выраженных клинических симптомов, у ряда пациентов возможны абдоминальные боли. Отсутствует риск развития фиброза и цирроза. Синдром Дабина – Джонсона относится к заболеваниям с благоприятным прогнозом и не требует лечения. Тем не менее постановка диагноза необходима, чтобы исключить другие варианты гепатобилиарной дисфункции, приводящей к повреждению печени. В дополнение к биохимическому анализу крови (конъюгированная гипербилирубинемия в сочетании с нормальным уровнем других показателей) рекомендуется исследование мочи для определения копропорфирина. Уровень общего копропорфирина в моче остается в пределах нормы, но изменяется соотношение его фракций: у 80% больных с синдромом Дабина – Джонсона определяется копропорфин I, у 70% здоровых пациентов – ко-

ропорфин III. Копропорфин I относится к метаболическим продуктам синтеза гема и является эндогенным субстратом гена MRP2. Сканирование гепатобилиарной системы с помощью иминодиацетотоксусной кислоты иногда может выявить слегка отсроченную визуализацию печени и задержку опорожнения желчного пузыря. Биопсия печени (в проведении нет необходимости) позволяет обнаружить накопление в лизосомах темных меланин-подобных депозитов. Генотипирование ABCC2-гена возможно, но не входит в рутинный план диагностики синдрома Дабина – Джонсона.

В неонатальном периоде предположить у ребенка синдром можно при наличии конъюгированной гипербилирубинемии от умеренной до выраженной. Как и у взрослых, диагностика синдрома Дабина – Джонсона в неонатальном периоде предполагает определение копропорфина I в моче и проведение компьютерной томографии, выявляющей более плотную, чем в норме, структуру печени. В дополнительных инвазивных методах исследования нет необходимости. В том случае, если в неонатальном периоде синдром Дабина – Джонсона сопровождается развитием холестаза, рекомендуется назначение комбинированной терапии, в том числе Урсофалька [8].

Синдром Ротора, впервые описанный в 1948 г. как семейная негемолитическая гипербилирубинемия, изначально считался одним из вариантов синдрома Дабина – Джонсона [9]. Дальнейшие исследования показали, что при синдроме Ротора отсутствуют нарушения экскреции конъюгированного билирубина в желчь, характерные для синдрома Дабина – Джонсона, но страдают процессы перезахвата и накопления билирубина в печени. Синдром Ротора относится к генетически детерминированным заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. Эксперименты на животных и обследование пациентов с синдромом Ротора подтвердили наличие гомозиготных мутаций

недиагностика



SLCO1B1/OATP1B1 и SLCO1B3/OATP1B3, приводящих к дефициту OATP1B1 и OATP1B3 транспортных протеинов [10].

Дебют болезни возможен как в неонатальном периоде, так и у детей более старшего возраста. Клинически синдром Ротора не отличается от синдрома Дабина – Джонсона: у пациентов отсутствуют жалобы, в биохимическом анализе выявляется смешанная (конъюгированная и неконъюгированная) гипербилирубинемия, уровень билирубина обычно составляет 34–105 мкмоль/л, иногда выше.

Синдром Ротора имеет благоприятное течение и не требует лечения. Постановка диагноза необходима для исключения других заболеваний печени. В отличие от синдрома Дабина – Джонсона при синдроме Ротора в моче в 2–5 раз повышен уровень копропорфирина, на долю копропорфирина I приходится 65% [11]. При сканировании печени с иминодиацетоксусной кислотой может быть выявлено снижение захвата радиоизотопа, а также его преобладающая экскреция с мочой. Биопсия печени не показывает морфологических изменений, отсутствует отложение пигмента [12].

Прямая (холестатическая) гипербилирубинемия

Новорожденный с холестазом сначала может внешне не отличаться от здорового ребенка, что дезориентирует врача и задерживает назначение обследования. В нашей практике имели место случаи, когда клиническое обследование было обусловлено не затяжной желтухой, а развитием геморрагического синдрома (кровотечение из пупочной ранки, интракраниальное кровоизлияние). Обследование новорожденного с затяжной желтухой должно проводиться с помощью доступных и информативных методов (табл. 2).

Две трети случаев холестатической желтухи обусловлены билиарной атрезией или идиопатическим неонатальным гепатитом [2]. Большинство исследований холестатической желтухи у детей раннего возраста ассоциируется

Таблица 2. Ведущие клинические дифференциально-диагностические критерии прямой (конъюгированной) и непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии

Клинический признак	Прямая (конъюгированная, холестатическая) гипербилирубинемия	Непрямая (неконъюгированная) гипербилирубинемия
Окраска кожного покрова	Желтушная с зеленоватым или коричневым оттенком	Желтушная
Стул	Ахоличный или чаще гипохоличный	Обычная окраска
Моча	Темная (цвет пива)	Обычная окраска

с экстрапеченочной билиарной атрезией, поскольку только раннее хирургическое вмешательство (до 45–60-го дня жизни) позволяет избежать раннего развития хронической печеночной недостаточности и летального исхода [2, 13].

Билиарная атрезия представляет огромную социальную проблему, затрагивающую самого ребенка, его семью и общество вследствие больших материальных затрат, направленных на лечение и реабилитацию после трансплантации печени. Билиарная атрезия относится к редким заболеваниям, характеризующимся билиарной обструкцией неизвестной этиологии и проявляющимся в неонатальном периоде. Чаще встречается у девочек, характеризуется прогрессирующей склерозирующей холангиопатией, которая приводит к полной обструкции экстрапеченочного билиарного тракта и раннему летальному исходу от билиарного цирроза. Билиарная атрезия имеет две формы – синдромальную и изолированную [14]. Для синдромальной формы билиарной атрезии характерно сочетание с различными врожденными аномалиями развития: полиспленией, аспленией, транспозицией внутренних органов (situs inversus или situs inversus viscerum), предуденальной портальной веной, отсутствием ретропеченочной нижней полой вены, интестинальной мальротацией (незавершенным поворотом кишечника, возникающим на ранней стадии эмбрионального развития). При не-синдромальной (изолированной) форме билиарной атрезии другие аномалии развития отсутствуют. Этиология билиарной атрезии остается неясной. Скорее всего в ее развитии участвуют многие

факторы, включая внутриутробную инфекцию (в первую очередь цитомегаловирусную), респираторно-синцитиальные вирусы, вирус Эпштейна – Барр, вирус папилломы человека, генетические составляющие.

Для билиарной атрезии после рождения характерна клиническая триада признаков:

- желтуха, вызванная прямой (конъюгированной) гипербилирубинемией;
- ахоличный, слабоокрашенный (гипохоличный) или фрагментированно окрашенный стул (рис. 3) и темная моча (в первую неделю жизни стул еще может быть окрашен, пока клиническая картина билиарной атрезии полностью не проявилась);
- гепатомегалия.

Как правило, в первые недели жизни состояние ребенка и физическое развитие не страдают [15]. Затем отмечается недостаточная прибавка массы тела, нарастает гипербилирубинемия. Позже присоединяются спленомегалия



Рис. 3. Гипохоличный стул у девочки четырех месяцев с билиарной атрезией (диагноз поставлен в возрасте 12 недель; поступила в отделение реанимации для инфекционных больных ДГКБ им. З.А. Башилевой с интракраниальным кровоизлиянием и пневмонией)



как результат портальной гипертензии, асцит и геморрагический синдром (кровотечения могут быть интракраниальные, гастроинтестинальные или из пупочной ранки), вызванные нарушением абсорбции витамина К.

Неонатальный гепатит

До 1964 г. полного представления о неонатальном гепатите и его этиологии не существовало. Сначала предполагалось, что ведущим этиологическим фактором неонатального гепатита является вирус, гомологичный вирусу сывороточного гепатита и передаваемый от матери плоду трансплацентарным путем. Причиной неонатального гепатита чаще становится внутриутробное инфицирование с вертикальной передачей возбудителя от матери плоду. В частности, вертикальный путь трансмиссии имеет значение и при мало изученном в нашей стране гепатите Е [16]. Доказательством трансплацентарного пути передачи является наличие явных признаков заболевания у матери в третьем триместре беременности.

Анализ причин прямой гипербилирубинемии, выполненный L.E. Gottesman и соавт. [17], выявил меняющуюся роль инфекций в развитии неонатального гепатита (табл. 3). В исследовании были использованы данные как развитых, так и развивающихся стран, а также стран с низким уровнем дохода.

Гепатит в неонатальном периоде может быть результатом терапии различных заболеваний, напри-

мер при назначении октреотида, аналога соматостатина, пациентам с врожденным гиперинсулинизмом [18], или одним из проявлений аутовоспалительных заболеваний, в частности синдрома гипериммуноглобулинемии D [19].

Об инфекционной этиологии неонатального гепатита свидетельствуют:

- ✓ симптомы инфекционного заболевания у матери в последнем триместре беременности;
- ✓ манифестация гепатита у новорожденного в первую неделю жизни;
- ✓ лихорадка;
- ✓ тахикардия;
- ✓ прогрессирующее ухудшение состояния, в редких случаях развитие печеночной недостаточности и комы;
- ✓ повышенный уровень С-реактивного белка.

Специфических лабораторных тестов, которые с полной уверенностью могли бы подтвердить диагноз неонатального гепатита, не существует. Синдром гепатоцитоза присутствует при ряде врожденных заболеваний гепатобилиарной системы и нарушениях метаболизма. Однако при синдроме гепатоцитоза исключать гепатит необходимо в первую очередь. При этом обязательным является обследование новорожденного на внутриутробную инфекцию [20, 21]. При биопсии печени неонатальный гепатит подтверждается наличием гигантоклеточных гепатоцитов.

Гигантоклеточный гепатит в неонатальном периоде может отмечаться при болезнях накопления,

например при втором типе болезни Гоше [22], неонатальной красной волчанке [23, 24]. Термины «неонатальный гигантоклеточный гепатит» и «идиопатический неонатальный гепатит» синонимичны и используются как клинический диагноз у детей с холестазом неизвестной этиологии [25].

Как правило, тяжелое течение неонатального гепатита связано с генерализованной внутриутробной инфекцией, в частности вирусом простого герпеса 1-го типа [26]. Согласно данным С. Pedrosa и соавт., неонатальный гепатит может развиваться на фоне инфицирования энтеровирусами [27]. Энтеровирусная инфекция в конце беременности встречается часто и в подавляющем большинстве случаев не является причиной тяжелого состояния матери и плода. Существуют два пути передачи инфекции – вертикальный (трансплацентарный) или непосредственный контакт с секретом родовых путей и верхних отделов респираторного тракта [28–31]. Неонатальное инфицирование энтеровирусами может реализоваться в виде бессимптомного течения болезни или стать причиной тяжелого состояния новорожденного с развитием системных проявлений (менингоэнцефалита, пневмонии, миокардита и гепатита вплоть до фульминантного). С первых минут и дней жизни могут отмечаться брадикардия, тахипноэ, лихорадка, снижение аппетита, геморрагический синдром и гепатомегалия до 6–7 см ниже реберной дуги. Лабораторные исследования выявляют признаки гепатоцитоза (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) может достигать 1000 ЕД/л и более), гиперферритинемии, резкое снижение фибриногена, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени. У матери новорожденного обычно имеют место признаки острой респираторной вирусной инфекции с гипертермией.

Гепатит В, открытый в 1963 г. в Австралии B.S. Blumberg и соавт., также имеет вертикальный путь передачи от беременной в период гестации или во время родов. Уровень тран-

Таблица 3. Инфекционные причины неонатального гепатита

Этиологический фактор	Частота, %
Цитомегаловирус	33,5
Сепсис	24,7
Врожденный сифилис	10,8
<i>Escherichia coli</i> (инфекция мочевой системы)	9,8
Краснуха	6,2
Токсоплазмоз	3,6
Гепатит В	1,6
<i>Herpes simplex</i>	1,0
Другие (вирус Эпштейна – Барр, гемофагоцитарный синдром, ВИЧ, кандидемия, холангит, туберкулез, пневмония, <i>Klebsiella</i> , <i>Enterovirus</i>)	8,8



миссии достигает 70%, если мать позитивна по HBs-антигенемии и Be-антигенемии. Большинство инфицированных новорожденных, рожденных от матерей HBs(+) и Be(+), в будущем становятся бессимптомными носителями [32]. Напротив, дети, рожденные от матерей, являющихся Be-антиген-негативными, имеют высокий риск развития фульминантного гепатита в течение первых 12 недель жизни из-за трансмиссии пре-согнутанта вируса гепатита В. Формирование носительства и развитие фульминантного гепатита позволяет предупредить вакцинация всех детей, рожденных от матерей – носителей вируса гепатита В независимо от их антигенного статуса [33]. Благодаря разработанной системе вакцинопрофилактики гепатита В удалось снизить его частоту у детей младше 15 лет с 1,2/100 000 в 1990 г. до 0,02/100 000 в 2007 г. [34]. Сравнительная оценка частоты инфицирования новорожденных вирусом гепатита В и С показывает, что в неонатальном периоде практически не выявляется геном вируса гепатита С (HCV RNA+), тогда как HBs-антиген у невакцинированных новорожденных обнаруживается в 5,6% случаев [35]. Установлено, что если HCV RNA+ не превышает в плазме 1×10^5 копий/мл, трансмиссия HCV от матери ребенку крайне редка [36]. Риск трансмиссии HCV повышается, если у матери с гепатитом С наблюдается синдром гепатоцитолита в течение года до беременности и во время родов, а также имеются признаки репликации вируса в мононуклеарах периферической крови.

Если трансмиссия HCV от матери ребенку привела к развитию гепатита С (случается крайне редко), течение болезни, которая в 80% случаев принимает хронический характер, имеет выраженные отличия от клинической картины у взрослых.

Особенности течения гепатита С у новорожденных и детей раннего возраста, инфицированных вертикальным путем от матери:

✓ имеются минимальные или умеренно выраженные клинические признаки гепатита;

- ✓ не характерна яркая манифестация гепатита с развитием печеночной недостаточности абсолютно;
- ✓ широкий диапазон уровня АЛТ в течение первого года жизни, вплоть до нормального и близкого к нормальному;
- ✓ не доказана связь между эволюцией HCV (образованием новых квазитипов) и клиническим течением гепатита С;
- ✓ не доказано, что гепатит С, приобретенный в результате трансмиссии от матери к ребенку, приводит к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, в то время как развитие гепатита С у взрослых в 10–20% случаев завершается развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Помимо билиарной атрезии и идиопатического неонатального гепатита существуют и другие причины, способные вызывать холестатическую желтуху у детей раннего возраста (табл. 4–6) [17]. Эти причины можно разделить на две категории: обусловленные обструкцией билиарного тракта и связанные непосредственно с повреждением гепатоцита и нарушением его функций. К первой категории относятся камни, желчные пробки, склеротические изменения билиарного тракта, ко вто-

рой – инфекции, метаболические нарушения, эндокринопатии, генетически детерминированные заболевания, сосудистые аномалии, токсины, незрелость гепатобилиарного тракта у недоношенных и маловесных новорожденных, неопластические изменения.

Консервативная терапия холестаза

Терапия холестаза у новорожденных и детей раннего возраста направлена на предупреждение прогрессирования заболевания печени [37]. При холестазах калорийность питания должна быть увеличена по сравнению с возрастной нормой до 125%, назначаются жирорастворимые витамины (А, D, E, К) и желчегонные средства.

Обеспечить адекватное питание новорожденному и ребенку раннего возраста – непростая задача. Что выбрать в качестве основного питания? Как обеспечить положенный по возрасту объем? Как добиться усвоения назначенного объема питания? Данные современных исследований показывают, что оптимальным считается выбор адаптированных смесей, содержащих среднецепочечные триглицериды. Усвоение жиров – наиболее уязвимое звено пищеварения вследствие дефицита желчи [13].

Таблица 4. Этиология конъюгированной (холестатической) гипербилирубинемии у детей раннего возраста

Причина неонатального холестаза	Частота, %
Идиопатический неонатальный гепатит	26,0
Билиарная атрезия	25,9
Инфекции	11,5
Полное парентеральное питание	6,4
Метаболические заболевания	4,4
Дефицит альфа-1-антитрипсина	4,1
Пренатальная гипоксия/ишемия	3,7
Редукция междольковых желчных протоков	2,5
Кисты холедохуса	2,1
Гипопитуитаризм/гипотиреозидизм	1,95
Гемолиз	1,4
Синдром сгущения желчи	1,4
Прогрессирующий семейный интрапеченочный холестаз	1,0
Синдром Алажилия	0,95
Кистозный фиброз	0,89
Редкие причины	5,85

недуга



Таблица 5. Редкие причины конъюгированной гипербилирубинемии (5,85% общего числа холестатической желтухи)

Причина	Частота, %
Холестаз неизвестной этиологии	42,4
Трисомия 21	16,2
Холестаз недоношенных	15,2
Неонатальная системная красная волчанка	5,1
Митохондриальные нарушения	3,0
Неонатальный склерозирующий холангит	2,0
Камень общего желчного протока	2,0
Врожденный печеночный фиброз	1,0
Тромбоз воротной вены	1,0
Синдром Аагенеса	1,0
Углевод-дефицитный гликопротеиновый синдром	1,0
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	1,0
Кольцевидная поджелудочная железа	1,0
Синдром артрогриппоза	1,0
Гистиоцитоз X	1,0
Стеноз холедохоеюнального соединения	1,0
Гидроцефалия	1,0
Клейдокраниальный дизостоз	1,0
Кардиомиопатия с водянкой плода	1,0
Ренальный тубулярный ацидоз	1,0
Спонтанная перфорация общего желчного протока	1,0

Таблица 6. Метаболические заболевания (4,4% общего числа холестатической желтухи) как причина конъюгированной гипербилирубинемии у детей раннего возраста

Заболевание	Частота, %
Галактоземия	36,5
Болезнь накопления гликогена	9,5
Тирозинемия	8,1
Болезнь накопления железа	8,1
Болезнь Ниманна – Пика	5,4
Синдром Целльвегера (Zellweger)*	4,1
Болезнь накопления липидов	2,7
Врожденная непереносимость фруктозы	2,7
Дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А липазы**	1,4
Цитруллинемия	1,4
Метил-малоновая ацидемия	1,4
Болезнь Гоше	1,4
Неизвестная этиология	17,6

* Редкое наследственное заболевание из группы пероксисомных болезней. Относится к заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. Отличается выраженной неврологической симптоматикой и манифестацией на первом году жизни. Имеет неблагоприятный прогноз. Кроме гепатомегалии и раннего развития цирроза возможны поликистоз почек и пороки сердца.

** Редкое врожденное нарушение метаболизма лейцина и кетогенеза, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, проявляется рецидивирующей гипогликемией и метаболической декомпенсацией. Клинически характеризуется метаболическими кризами с гипокетоновой гипогликемией, метаболическим ацидозом и гипераммониемией без неврологических нарушений или с задержкой интеллектуального развития и эпилепсией.

Назначать жирорастворимые витамины следует в соответствии с суточными дозами, принятыми у детей с холестазом (табл. 7) [37]. К сожалению, терапии, способной остановить течение хронического холестаза, препятствовать его прогрессированию и предупредить дальнейшие гепатоцеллюлярные повреждения и цирроз, не существует. Консервативную терапию холестаза относят к эмпирической, учитывающей изменения в состоянии больного на фоне постоянного мониторинга и включающей коррекцию нарушений (табл. 8) [13]. В структуре медикаментозной терапии холестаза одно из ведущих мест занимают желчегонные средства. Их выбор у детей, особенно раннего возраста, ограничен, что связано с развитием возможных осложнений и формой выпуска, не допускающей использования медикамента в данной возрастной группе. Широкое распространение получила урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк) в отсутствие противопоказаний. Противопоказания к терапии урсодезоксихолевой кислотой:

- рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- нефункционирующий желчный пузырь;
- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника;
- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- выраженные нарушения функции почек, печени, поджелудочной железы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

При необходимости назначения желчегонных средств новорожденным и детям раннего возраста заменой Урсофальку могут быть препараты растительного происхождения Фламин и Хофитол. Основу Фламина составляет экстракт цветков бессмертника песчаного (цмина песчаного, или сухоцвета), произрастающего повсеместно на территории Российской Федерации (рис. 4). В монографии «Лекарственные растения Центрального Черноземья»



[38] приводится следующее описание растения: «Цмин песчаный – популярное желчегонное средство. Препараты цмина – отвар, жидкий экстракт, сухой концентрат Фламин применяются при острых и хронических заболеваниях печени, желчного пузыря и желчных путей. Под влиянием препаратов бессмертника повышается секреция желчи с понижением уровня билирубина, желчных кислот и увеличением содержания холатов, повышается тонус желчного пузыря и расслабляется сфинктер Одди».

Цмин песчаный (соломенный цвет, златоцвет песчаный, иммортель) относится к многолетним растениям семейства астровых. Соцветия цмина песчаного содержат гликозиды салипурпурозид, кемпферол и изосалипурпурозид, флавоноиды, сахара (1,2%), витамины С и К, кальций, Fe. Кроме того, в соцветиях обнаружены фталиды, высокомолекулярные спирты, смолы, стероидные соединения, красящие вещества, инозит, дубильные вещества, жирные кислоты, минеральные соли и микроэлементы (Mn, Cu, Zn, Cr, Al, Se, Ni, Sr, Pb, B), эфирное масло, в состав которого входят крезол, свободные кислоты, в том числе капроновая кислота. Бессмертник способен концентрировать селен. Установлено, что цмин песчаный повышает секрецию желчи, стимулирует синтез желчных кислот из холестерина, повышает содержание холатов и билирубина в желчи, увеличивает холатохолестериновый коэффициент, что снижает литогенность желчи, мягко повышает тонус желчного пузыря. Экстракт бессмертника оказывает спазмолитическое действие на гладкие мышцы кишечника, желчных путей, желчного пузыря и кровеносных сосудов, обладает умеренным противовоспалительным эффектом, антибактериальной активностью (за счет смоляных кислот), усиливает секрецию желудочного и панкреатического сока, имеет нерезко выраженный диуретический эффект. Цмин песчаный подавляет рост стафилококков и стрептококков, рвоту и тошноту, снимает чувство тяжести в эпигас-

Таблица 7. Дозы жирорастворимых витаминов у новорожденных с холестаозом

Витамин	Доза	Побочный эффект
А	5000–25000 ЕД/сут перорально	Гепатотоксичность Гиперкальциемия
D	800–5000 ЕД/сут	Нефрокальциноз Гиперкальциемия
Е	15–25 ЕД/кг/сут	Потенцирует дефицит витамина К, способствует развитию коагулопатии
К (фитоменадион)	2,5–5 мг дважды в неделю, возможен ежедневный прием	–

Таблица 8. Рекомендации по ведению детей с холестаозом

Клинические проявления	Рекомендации
Синдром мальнутриции (в результате нарушения всасывания длинноцепочечных триглицеридов)	Использование смесей, содержащих среднецепочечные триглицериды, или дополнительное введение в пищевой рацион ребенка среднецепочечных триглицеридов
Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов: <ul style="list-style-type: none"> ■ дефицит витамина А (гемералопия – нарушение сумеречного зрения, или «куриная слепота») ■ дефицит витамина Е (нейромускулярная дегенерация) ■ дефицит витамина D (нарушение метаболизма костной ткани) ■ дефицит витамина К (гипопротромбинемия) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 10 000–15 000 ЕД/сут (в виде капсул) ■ 50–400 ЕД/сут (альфа-токоферол) ■ 5000–8000 ЕД/сут (витамин D₂ или 3–5 мкг/кг/сут 25-гидроксиколекальциферола) ■ 2,5–5 мг через день в виде водорастворимых форм (менадион)
Дефицит микронутриентов	Дополнительное введение в питание ребенка кальция, фосфатов, цинка
Дефицит водорастворимых витаминов	Назначение витаминов в дозе, вдвое превышающей стандартную дневную рекомендуемую дозу
Зуд и появление ксантом	Урсодезоксихолевая кислота 15–30 мг/кг/сут
Прогрессирующее течение заболеваний печени; портальная гипертензия	Симптоматическая терапия: ограничение соли, мониторинг развития кровотечений из варикозно расширенных вен, назначение спиронолактонов (Верошпирон, Альдактон)
Печеночная недостаточность	Трансплантация печени

тральной области, уменьшает боль в области желчного пузыря. Компонент эфирного масла цмина песчаного крезол – антисептик широкого действия. Особое значение в действии Фламина придается политерпенам – фракциям натуральных эфирных масел. Политерпены характеризуются антибактериальной активностью в отношении стафилококков, патогенной кишечной палочки, грибов рода *Candida*, кишечных вирусов и гельминтов. В народной медицине для изгнания ленточных глистов. Противовоспалительный эффект эфирных масел Фламина (политерпенов) уменьшает действие



Рис. 4. Бессмертник песчаный



основных патогенетических факторов бактериальных инфекций, способствующих развитию воспаления гепатобилиарной системы. Активные ингредиенты Фламина помимо увеличения количества отделяемой желчи изменяют ее биохимический состав: увеличение холестерина-холатного коэффициента и уменьшение концентрации билирубина в желчи предупреждают образование конкрементов в билиарном тракте, снижают литогенность желчи. Одновременно Фламин стимулирует экзокринную функцию поджелудочной железы и кислотообразующую функцию желудка, оказывает мягкое прокинетическое действие на кишечник. Желчегонное и антибактериальное действие Фламина, стимуляция экзокринной функции поджелудочной железы нормализуют процессы пищеварения и восстанавливают микробиocenоз кишечника, что способствует более эффективной терапии заболеваний гепатобилиарного тракта у детей.

Назначать Фламин можно с первых дней жизни, учитывая гранулированную форму выпуска, легкость дозировки и высокую степень комплаентности (препарат имеет приятный вкус).

Противопоказания для назначения Фламина:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- холелитиаз;
- обтурационная желтуха.

Хофитол, основу которого составляет экстракт листьев артишока полевого в концентрации 200 мг/мл, обладает желчегонным и холеретическим действием. Растворы Хофитола для перорального и парентерального применения могут назначаться с первых дней жизни ребенка. Новорожденным назначают по 5–10 капель три раза в сутки.

Артишок полевой, являющийся сырьем для производства Хофитола, относится к семейству астровых и в народной медицине используется в течение многих веков. В Древней Греции сок артишока втирали в кожу головы при облысении. В России в XVIII в. врачи рекомендовали артишок при подагре и желтухе, как овощная и лекарственная культура был известен в Древнем Египте, Древней Греции и Риме. Одно из первых описаний артишока принадлежит ученику Аристотеля Теофасту (371 г. до н.э.), более подробное – древнеримскому натуралисту Диоскориду. Популярность артишока полевого (рис. 5) обусловлена его изысканным вкусом и полезными свойствами. В настоящее время широко культивируется в странах с теплым климатом. Основными поставщиками артишока на мировой рынок являются Франция, Испания и США (штат Калифорния). Традиционно большие дозы экстракта листьев артишока используются при диспепсических расстройствах [39]. Артишок – витаминсодержащее растение, антиоксидант, содержит большое количество пищевых волокон, обладает желчегонным и холеретическим эффектами.

В состав артишока входят каротин, инулин, органические кислоты (кофеиновая, хинная, хлорогеновая, гликолевая, глицериновая), гликозид цинарин. Действующим веществом препаратов на основе артишока полевого является фенольное соединение цинарин в сочетании с фенолокислотами (кофеиновой, хлорогеновой, неохлорогеновой, криптохлорогеновой). В комбинации с другими лекарственными

средствами препараты на основе артишока полевого могут применяться для лечения хронической интоксикации солями тяжелых металлов, алкалоидами, нитросоединениями, гепатотоксическими веществами, анорексии, ожирения, атеросклероза, уратурии, мочекаменной болезни.

В настоящее время интерес к артишоку полевому возрастает. Результаты исследований в области эпидемиологии и фармакологии демонстрируют положительное влияние экстракта листьев артишока на здоровье человека (антибактериальное, антиоксидантное, антиканцерогенное, гепатопротективное действие, инактивация вируса приобретенного иммунодефицита человека и усиление диуреза). Нутритивные особенности артишока связаны прежде всего с высокой концентрацией полифенолов и инулина, а также макро- и микронутриентов в 1 кг сухого веса [40].

В 1997 г. R. Gebhardt и M. Fausel [41] впервые описали антиоксидантный и гепатопротективный эффекты экстракта листьев артишока в отношении культуры гепатоцитов крыс. В 1998 г. R. Gebhardt [39] привел доказательства, что экстракт листьев артишока в первичной культуре гепатоцитов крыс редуцирует биосинтез печеночного холестерина.

В экспериментальных работах введение экстракта листьев артишока крысам с токсическим гепатитом, вызванным тетрахлорметаном, предупреждало развитие выраженного синдрома гепатоцитолита (уровни АЛТ и аспаратаминотрансферазы (АСТ) были ниже на 52 и 40% соответственно). Морфологические исследования подтвердили положительное влияние экстракта листьев артишока на течение экспериментального гепатита (рис. 6) [42].

Гепатопротективный эффект экстракта листьев артишока подтвержден в исследовании токсического действия противопухолевого антибиотика доксорубина на печень крыс [43]. Применение экстракта вместе



Рис. 5. Артишок полевой



с доксорубицином способствовало менее выраженному повышению АЛТ и АСТ по сравнению с контрольной группой экспериментальных животных, получавших только доксорубицин (на 34,6 и 29,8% соответственно; $p < 0,0001$), и менее выраженно-

му синдрому холестаза – уровень общего билирубина был ниже на 50,6% ($p < 0,0001$). Изучение маркеров окислительного стресса (малонового диальдегида, оксида азота, глутатиона, каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) подтвердило, что

экстракт листьев артишока способствует повышению уровня глутатиона, печеночной каталазы и глутатионпероксидазы, снижает показатели малонового диальдегида и оксида азота. В иммуногистохимических исследованиях у эксперименталь-

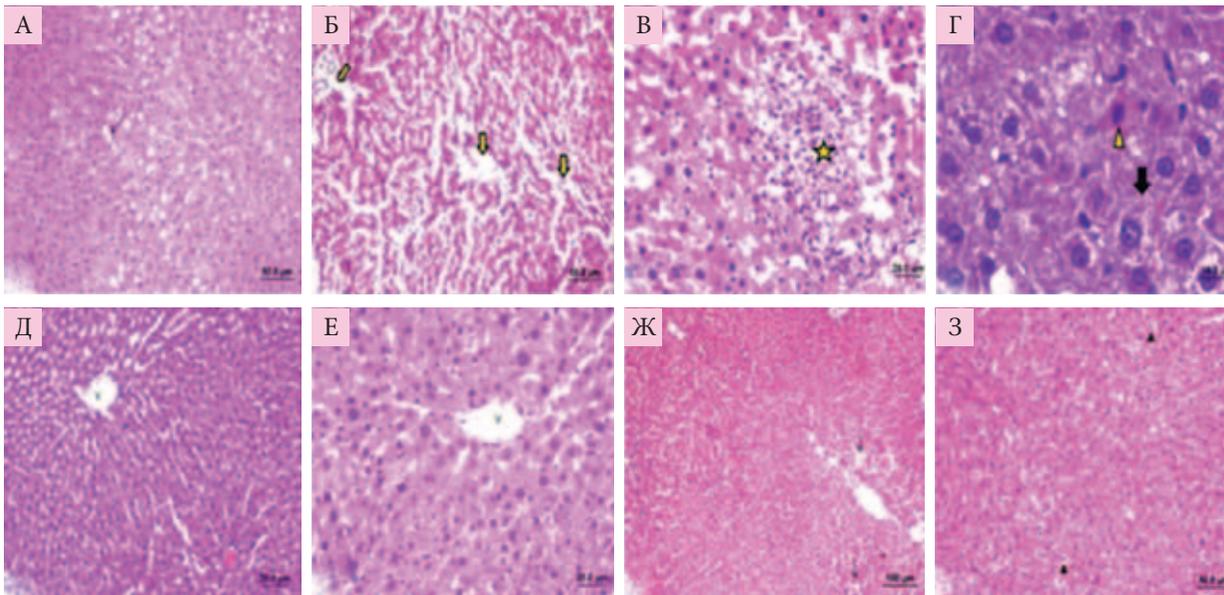


Рис. 6. Влияние экстракта листьев артишока на течение экспериментального гепатита, вызванного тетрахлорметаном (А, Б, В, Г – морфологические изменения печени крыс, не получавших экстракта листьев артишока: вакуолизация гепатоцитов (А), синусоидальная дилатация (Б), интенсивная дегенерация гепатоцитов, нодулярный тип поврежденных гепатоцитов (В), некроз гепатоцитов с пикнотическими ядрами и гигантоклеточные гепатоциты (Г); Д, Е, Ж, З – ткань печени в период выздоровления у крыс с экспериментальным гепатитом, получавших экстракт листьев артишока)

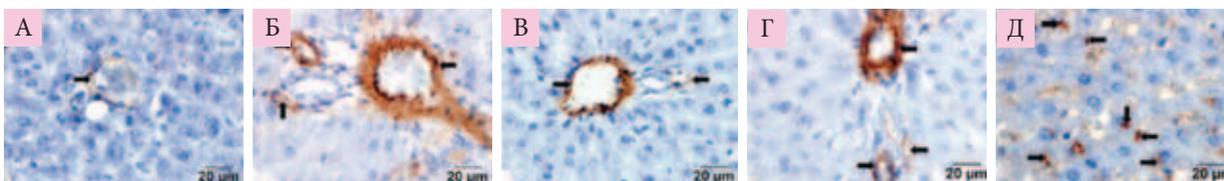


Рис. 7. Результаты иммуногистохимических исследований (А – печень здоровых крыс, низкий уровень экспрессии к альфа-актину гладкой мускулатуры; Б – назначение доксорубицина, высокий уровень экспрессии; В – доксорубицин + коэнзим Q10, средний уровень экспрессии; Г – доксорубицин + экстракт листьев артишока, средний уровень экспрессии; Д – высокий уровень экспрессии антител к веретенообразным клеткам стромы печени при назначении доксорубицина)

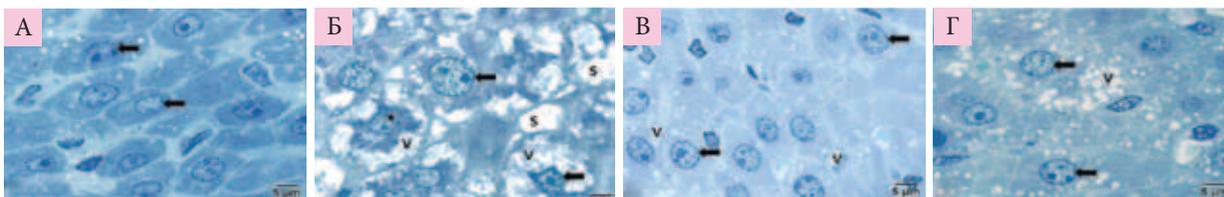


Рис. 8. Результаты иммуногистохимических исследований (окраска толуидиновым синим. А – нормальная цитоархитектоника печени; Б – назначение доксорубицина, гепатоциты с вакуолизированной цитоплазмой (v), аномальной метафазой хроматина (звездочка), расширенными синусоидами (S); В – доксорубицин + коэнзим Q10; Г – доксорубицин + экстракт листьев артишока, гепатоциты с различными размерами вакуолей)



ных животных, получавших доксорубин вместе с экстрактом артишока, снижался уровень экспрессии антител к альфа-актину гладкой мускулатуры (рис. 7 и 8) [43].

Показания к применению Хофитола:

- функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, метеоризм, изжога, тяжесть в эпигастральной области);
- хронический некалькулезный холецистит;
- хронический гепатит;
- дисфункция гепатобилиарного тракта (синдром холестаза без признаков острого гепатита, холангита);
- цирроз печени;

- хроническая почечная недостаточность;
- хронический нефрит.

Побочные эффекты Хофитола:

- синдром диареи при длительном приеме препарата в высоких дозах;
- аллергические реакции.

Противопоказания к применению Хофитола:

- желчнокаменная болезнь;
- полная обструкция билиарного тракта;
- острые заболевания печени, почек, желче- и мочевыводящих путей;
- возраст до шести лет (для таблеток);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Заключение

Холестатическая желтуха, или холестатическая гипербилирубинемия, требует своевременного обследования новорожденных и детей раннего возраста для уточнения причины холестаза. План обследования должен включать определение уровня общего и прямого (конъюгированного) билирубина у всех детей с затяжной желтухой (сохраняющейся после 14-го дня жизни). При подтверждении синдрома холестаза и отсутствии показаний для оперативного лечения целесообразно проведение консервативной терапии, включающей коррекцию питания, дефицита жирорастворимых витаминов, применение желчегонных средств. *

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР, 1999.
2. Moyer V., Freese D.K., Whittington P.F. et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004. Vol. 39. № 2. P. 115–128.
3. Memon N., Weinberger B.I., Hegyi T., Aleksunes L.M. Inherited disorders of bilirubin clearance // Pediatr. Res. 2016. Vol. 79. № 3. P. 378–386.
4. Dubin I.N., Johnson F.B. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells; a new clinicopathologic entity with a report of 12 cases // Medicine (Baltimore). 1954. Vol. 33. № 3. P. 155–197.
5. Sprinz H., Nelson R.S. Persistent non-hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: report of four cases // Ann. Intern. Med. 1954. Vol. 41. № 5. P. 952–962.
6. Lee J.H., Chen H.L., Chen H.L. et al. Neonatal Dubin – Johnson syndrome: long-term follow-up and MRP2 mutations study // Pediatr. Res. 2006. Vol. 59. № 4. Pt. 1. P. 584–589.
7. Paulusma C.C., Kool M., Bosma P.J. et al. A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin – Johnson syndrome // Hepatology. 1997. Vol. 25. № 6. P. 1539–1542.
8. Haimi-Cohen Y., Amir J., Merlob P. Neonatal and infantile Dubin – Johnson syndrome // Pediatr. Radiol. 1998. Vol. 28. № 11. P. 900.
9. Rotor A., Florentin A. Familial nonhemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction // Acta Med. Phil. 1948. Vol. 5. P. 37–49.
10. Van de Steeg E., Stranecky V., Hartmannova H. et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122. № 2. P. 519–528.
11. Strassburg C.P. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert – Meulengracht, Crigler – Najjar, Dubin – Johnson, and Rotor syndrome) // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010. Vol. 24. № 5. P. 555–571.
12. Erlinger S., Arias I.M., Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 7. P. 1625–138.
13. Robert M., Kliegman M.D., Bonita M.D. et al. Nelson textbook of pediatrics. 20th Edition. 2016.
14. Chardot C. Biliary atresia // Orphanet. J. Rare Dis. 2006. Vol. 1. ID28.
15. McClement J.W., Howard E.R., Mowat A.P. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-2. Survey conducted on behalf of the British Paediatric Association Gastroenterology Group and the British Association of Paediatric Surgeons // Br. Med. J. 1985. Vol. 290. № 6465. P. 345–347.
16. Verghese V.P., Robinson J.L. A Systematic review of hepatitis E virus infection in children // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 59. № 5. P. 689–697.
17. Gottesman L.E., Del Vecchio M.T., Aronoff S.C. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects // BMC Pediatrics. 2015. Vol. 15. ID192.
18. Avatapalle B., Padidela R., Randell T., Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism // BMJ Case Rep. 2012.
19. Von Linstow M.-L., Rosenfeldt V. Neonatal hepatitis as first manifestation of hyperimmunoglobulinemia D syndrome // Case Rep. Pediatr. 2014.
20. Неонатология. Пер. с англ. / под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам. М.: Медицина, 1995.
21. Робертсон Н.Р.К. Практическое руководство по неонатологии. Пер. с англ. М.: Медицина, 1998.



22. Elias A.F., Johnson M.R., Boitnott J.K., Valle D. Neonatal cholestasis as initial manifestation of type 2 Gaucher disease: a continuum in the spectrum of early onset Gaucher disease // *JIMD Rep.* 2012. Vol. 5. P. 95–98.
23. Kim K.R., Yoon T.Y. A Case of neonatal lupus erythematosus showing transient anemia and hepatitis // *Ann. Dermatol.* 2009. Vol. 21. № 3. P. 315–318.
24. Silverman E., Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus // *Scand. J. Immunol.* 2010. Vol. 72. № 3. P. 223–225.
25. Correa K.K., Nanjundiah P., Wirtschafter D.D., Alshak N.S. Idiopathic neonatal giant cell hepatitis presenting with acute hepatic failure on postnatal day one // *J. Perinatol.* 2002. Vol. 22. № 3. P. 249–251.
26. Funaki T., Miyata I., Shoji K. et al. Therapeutic drug monitoring in neonatal HSV infection on continuous renal replacement therapy // *Pediatrics.* 2015. Vol. 136. № 1. P. 270–274.
27. Pedrosa C., Lage M.J., Virella D. Congenital echovirus 21 infection causing fulminant hepatitis in a neonate // *BMJ Case Rep.* 2013.
28. Farcy C., Mirand A., Marque J.S. et al. Enterovirus nosocomial infections in a neonatal care unit: From diagnosis to evidence, from a clinical observation of a central nervous system infection // *Arch. Pediatr.* 2012. Vol. 19. № 9. P. 921–926.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increased detections and severe neonatal disease associated with coxsackievirus B1 infection – United States, 2007 // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2008. Vol. 57. № 20. P. 553–556.
30. Cheng L.L., Ng P.C., Chan P.K. et al. Probable intra-familial transmission of coxsackievirus B3 with vertical transmission, severe early-onset neonatal hepatitis, and prolonged viral RNA shedding // *Pediatrics.* 2006. Vol. 118. № 3. P. e929–933.
31. Tebruegge M., Curtis N. Enterovirus infections in neonates // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2009. Vol. 14. № 4. P. 222–227.
32. Руководство по педиатрии / под ред. Р.Е. Бермана и В.К. Вогана. Пер. с англ. М.: Медицина, 1987.
33. Kelly D.A. Managing liver failure // *Postgrad. Med. J.* 2002. Vol. 78. № 925. P. 660–667.
34. Myers H.I., Spracklen C.N., Ryckman K.K. et al. A Retrospective study of administration of vaccination for hepatitis B among newborn infants prior to Hospital Discharge at a Midwestern Tertiary Care Center // *Vaccine.* 2015. Vol. 33. № 20. P. 2316–2321.
35. Villar L.M., Amado L.A., Almeida A.J. et al. Low prevalence of hepatitis B and C virus markers among children and adolescents // *BioMed. Research International.* 2014. ID324638.
36. Ohto H., Terazawa S., Sasaki N. et al. Vertical transmission of hepatitis C virus Collaborative Study Group. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 11. P. 744–750.
37. Dani C., Pratesi S., Raimondi F. et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis // *Ital. J. Pediatr.* 2015. Vol. 41. ID69.
38. Завражнов В.И., Кутаева Р.И., Хмелев К.Ф. Лекарственные растения Центрального Черноземья. Воронеж: ВГУ, 1972.
39. Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998. Vol. 286. № 3. P. 1122–1128.
40. Lucini L., Borgognone D., Roupheal Y. et al. Mild potassium chloride stress alters the mineral composition, hormone network, and phenolic profile in artichoke leaves // *Front. Plant Sci.* 2016. Vol. 7. ID948.
41. Gebhardt R., Fausel M. Antioxidant and hepatoprotective effects of artichoke extracts and constituents in cultured rat hepatocytes // *Toxicol. In Vitro.* 1997. Vol. 11. № 5. P. 669–672.
42. Colak E., Ustuner M.C., Tekin N. et al. The hepatocurative effects of *Cynara scolymus* L. leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats // *Springerplus.* 2016. Vol. 5. ID216.
43. Mustafa H.N., El Awdan S.A., Hegazy G.A., Abdel Jaleel G.A. Prophylactic role of coenzyme Q10 and *Cynara scolymus* L on doxorubicin-induced toxicity in rats: biochemical and immunohistochemical study // *Indian J. Pharmacol.* 2015. Vol. 47. № 6. P. 649–656.

неджелма

Cholestasis (Cholestatic Hyperbilirubinemia) in Infants and Young Children: Definition, Causes, Differential Diagnosis, Conservative Therapy

A.N. Goryaynova, PhD¹, M.A. Antsupova², L.N. Karasyova², Yu.G. Getmanchenko², M.A. Churnosova², Ye.V. Rossaus², A.Ye. Yudina², I.I. Molodkina²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² Z.A. Bashlyeva Children's City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Aleksandra N. Goryaynova, alex.goriaynowa@yandex.ru

Cholestasis (cholestatic hyperbilirubinemia) in infants and young children refers to pathological state, the cause of which should be identified in the shortest possible time. The main causes of cholestasis development are hepatitis and biliary atresia. They should be eliminated first. When examining children with cholestasis, the most informative and accessible methods should be used. Cholestatic conservative therapy in this category of patients includes correction of nutrition, deficiency of fat-soluble vitamins and the use of choleric drugs.

Key words: cholestasis, cholestatic hyperbilirubinemia, newborns, young children