

# СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА У ДЕТЕЙ



**Холестаза – уменьшение  
поступления желчи в  
двенадцатиперстную кишку  
вследствие нарушения ее  
образования, экскреции и/или  
выведения**

# КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛЕСТАЗА:

- **Внепеченочный или внутрипеченочный**
- **Острый или хронический**
- **Желтушный или безжелтушный**

# Интралобулярный холестаза (гепатоцеллюлярный и канальцевый)

- **Заболевания с повреждением паренхимы печени:**

1. гепатиты (вирусные, лекарственные, токсические и др.)

2. дефекты клеточных органелл и ферментных систем (муковисцидоз, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и др.)

# Экстралобулярный холестаз (дуктулярный)

- **обструктивно-воспалительный процесс в портальных полях:**
  1. Первичный билиарный цирроз
  2. Болезнь Кароли
  3. Саркоидоз
  4. Туберкулез
  5. Лимфогранулематоз

# Комбинированный холестаза

1. Вторичный склерозирующий холангит (камни, стриктуры протоков);
2. Интрапеченочный перихолангит (первичный склерозирующий холангит);
3. Хронический деструктивный холангит у больных первичным билиарным циррозом, неспецифическим язвенным колитом

# **Виды холестаза в зависимости от факторов, приводящих к нарушению тока желчи**

- **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ:**
  - **Гиподинамия**
  - **Гипотония**
  - **Стресс**
  - **Голодание**
  - **Нарушение режима питания**
  - **Лекарственные препараты**



- **ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ:**

**Внутриутробные инфекции, гепатиты, паразитарные инвазии, острые инфекции**

- **ОРГАНИЧЕСКИЙ:**

**Пороки развития, генетически детерминированные синдромы, муковисцидоз**



**Основные причины  
холестаза у детей в  
различных возрастных  
группах:**

**Дети до 1 года**

**Внутрипеченочный холестаз:**

# Обусловленный нарушениями синтеза или экскреции ЖК

## Нарушение синтеза ЖК

### 1.1. Ферментопатии

- ТГХК-синдром (дефицит 7- $\alpha$ -гидроксилазы)
- Дефицит  $\Delta^4$ -3- оксистероид-5-  $\beta$  редуктазы
- Дефицит 3 -  $\beta$  -гидрокси- $C_{27}$  стероид дегидрогеназы / изомеразы

### 1.2. Пероксисомальная недостаточность

- Структурные нарушения пероксисом (синдром Цельвейгера)
- Функциональные нарушения пероксисом

# Нарушение экскреции ЖК

- ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь/синдром Байлера)
- Рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (синдром Саммерскилла)

## Связанный с другими причинами:

- Инфекционные заболевания: гепатит (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, энтеровирус, вирус краснухи, Эпштейна – Барра, гепатита В и С, возбудители сифилиса, туберкулеза, токсоплазмоза, листериоза и др.)
- Метаболические нарушения:  
Муковисцидоз, галактоземия, тирозинемия, фруктоземия, дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина, болезнь Нимана-Пика, гемохроматоз, митохондриальная недостаточность

- Эндокринные нарушения:  
(Гипотиреоз, гипопитуитаризм)
- Хромосомные нарушения:  
(трисомия по 13, 17 или 18 хромосомам)
- Длительное полное парентеральное питание
- Синдром сгущения желчи
- Токсическое действие лекарств
- Идиопатический неонатальный гепатит

- **Синдром Алажиля**
- **Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков**
- **Первичный склерозирующий холангит**
- **Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз III типа (дефект MDR3 гена)**

# Внепеченочный холестаз:

- **Атрезия внепеченочных желчных протоков**
- **Киста общего желчного протока**
- **Врожденный стеноз общего желчного протока**
- **Желчные пробки и /или камни общего желчного протока**



# Основные причины холестаза у детей

старше 1 года

# Внутрипеченочный холестаз:

- Гепатит (острый, хронический): вирусный, лекарственный, аутоиммунный
- Билиарный цирроз печени
- Синдром "исчезающих желчных протоков" (дуктопения)
- Саркоидоз
- Холангит
- Нарушения кровообращения: застойная печень, тромбоз печеночных вен
- Лекарственные поражения печени (ГКС, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены и др.)

# Внепеченочный холестаза:

- Киста общего желчного протока
- Врожденный стеноз нижней части желчного протока, пороки развития желчных ходов
- Холелитиаз
- Сдавление общего желчного протока лимфоузлами, опухолью
- Поражение поджелудочной железы: опухоль, панкреатит, киста, абсцесс
- Склерозирующий холангит
- Синдром Жильбера
- Неспецифический язвенный колит
- Паразитарные инфекции (описторхоз, аскаридоз, эхинококкоз и др.), грибы

# Патогенез (клеточные механизмы холестаза):

- нарушение синтеза  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и транспортных белков или их функции под влиянием ряда повреждающих факторов – желчных кислот, медиаторов воспаления, эндотоксинов, эстрогенов, лекарств и др.
- изменения липидного состава / проницаемости мембран клеток
- нарушение целостности структур цитоскелета и канальцев (микрофиламентов, обуславливающих моторику канальцев)

# Основные патогенетические механизмы развития холестаза

- Холестаз внутрипеченочный:
  - Нарушение образования желчных кислот из холестерина в эндоплазматической ретикулярной ткани
  - Задержка выделения желчных кислот
  - Сгущение желчи за счет потери воды и проникновения белка из клетки в желчь
  - Образование желчных тромбов
  - Поражение печени при вирусной инфекции, приеме медикаментов

- **Холестаз внепеченочный:**

- **Повышение давления в желчных протоках вследствие нарушения оттока желчи при обтурации протоков изнутри (камни, паразиты, опухоль, кисты, воспаление) и снаружи (спайки, рубцы), аномалии развития;**
- **Нарушение экскреции желчи из гепатоцитов**

## **В основе формирования клинических симптомов холестаза лежат три фактора:**

- избыточное поступление желчи в кровь и ткани**
- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике**
- воздействие компонентов желчи и ее токсических метаболитов на печеночные клетки и канальцы**



# Клинические признаки холестаза:

- зуд кожи, желтуха
- ахоличный стул, моча темно-коричневого цвета
- нарушение всасывания жиров: стеаторея, похудание, гиповитаминоз А («куриная слепота», гиперкератоз кожи, ксерофтальмия, кератомалация), D (остеопороз, остеомалация, кифоз, переломы), E (мышечная слабость, поражение нервной системы, мозжечковая атаксия), K (геморрагический синдром, гипопротромбинемия)
- ксантомы, ксантелазмы
- гиперпигментация кожи
- холелитиаз
- билиарный цирроз (портальная гипертензия, печеночная недостаточность)

- **Желтушность  
кожи и склер**





- При длительно существующем холестазае нарушается липидный обмен, в результате чего на коже образуются ксантомы и ксантелазмы





# Алгоритм дифференциальной диагностики холестаза

- **I этап** - дифференциальная диагностика между внепеченочным и двумя подгруппами внутрипеченочного холестаза
- **II этап** - дифференциальная диагностика между заболеваниями конкретной группы
- На I этапе осуществляется оценка **трех основных показателей**: стойкость ахолии стула (постоянно или периодически обесцвеченный стул), уровень ГГТ сыворотки крови и визуализация желчного пузыря по данным ультразвукового исследования

# Дифференциальная диагностика между внепеченочным и двумя подгруппами внутрипеченочного холестаза

Тип холестаза	Внепеченочный холестаз	Внутрипеченочный холестаз	
		обусловленный нарушениями синтеза или экскреции Ж К	связанный с другими причинами
Показатели:			
Стойкость ахолии стула	постоянная	непостоянная	непостоянная
Уровень ГГТ крови	↑↑↑	↓	↑
Визуализация ЖП при УЗИ	не визуализируется	визуализируется	визуализируется

# Дифференциальный диагноз заболеваний, проявляющихся внепеченочным холестазом

Постоянная ахолия стула, ↑ ГГТ, отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗ И

## Внепечёночный холестаз

УЗИ

Полостное образование в области общего желчного протока



*Киста общего желчного протока*

Эхо-плотное образование в области общего желчного протока



*«Желчные пробки» и/или камни*

Отсутствие дополнительных образований ± расширение внутрипеченных желчных протоков



*Атрезия внепеченочных*



# Дифдиагностика между заболеваниями, обусловленными нарушением синтеза или экскреции желчных кислот

Непостоянная ахолия стула, ↓ ГГТ, отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ

Внутрипечёночный холестаз, обусловленный нарушением синтеза или экскреции ЖК

ЖК сыворотки крови и желчи, наличие кожного зуда

↑ в крови и отсутствие в желчи ЖК, кожный зуд

отсутствие в крови и желчи ЖК, ↑ промежуточных продуктов в крови, отсутствие кожного зуда

Нарушение экскреции ЖК

Нарушение синтеза ЖК

# Дифференциальная диагностика между заболеваниями, обусловленными нарушением синтеза или экскреции ЖК



# Диагностические критерии неонатального гепатита



# Диагностика метаболических нарушений

Патологические изменения других органов (ЦНС, почки и др.)

+

Тяжелое общее состояние: рвота, потеря веса, расстройство стула, вялость и др.  
+  
гипогликемия

+

Специфические изменения в биоптате

+

Повышение уровня метаболитов в крови и моче + дефицит соответствующего фермента

=

Метаболическое нарушение

# Диагностика эндокринных нарушений

**Внепеченочные  
признаки  
заболевания**

**+**

**Тяжелое  
общее  
состояние**

**+**

**Низкий  
уровень  
гормонов:  
ТТГ, Т3,  
Т4 или ,  
АКТГ,  
кортизола**

**=**

**Гипо-  
питуита-  
ризм,  
гипотиреоз**

# Препараты, вызывающие холестаза

Группы	Препараты
Психотропные	Хлорпромазин, диазепам, мепазим, мепробомат, плаксидил, либниум
Антибактериальные	Эритромицин, ампициллин, нитрофурантоин, ко-тримоксазол, цефтриаксон, гризеофульвин, рифампицин, оксациллин
Гипогликемические	Хлорпропамид, толбутамид, метагексамид
Антиаритмические	Аймалин
Антидепрессанты	Карбамазепин, amitриптилин

# Препараты, вызывающие холестааз

Группы	Препараты
Иммуносупрессанты	Циклоспорин А
Антигельминтные	Тиабендазол
Оральные контрацептивы	Эстрогены
Анаболические стероиды	Тестостерон, метилтестостерон
Антитиреоидные препараты	Метимазол, тироурацил
Химиопрепараты	Нитрофурантоин
Диуретики	Хлортиазид
Анальгетики	Пропоксифен



# Лабораторные показатели холестаза:

- Прямая фракция билирубина
- Щелочная фосфатаза (ЩФ)
- Гамма-глутаминтрансфераза (ГГТ)
- Холестерин
- Бета-липопротеиды ( $\beta$ -ЛПД)
- Желчные кислоты (ЖК)
- Лейцинаминопептидаза
- 5-нуклеотидаза

# НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ (МЕ/Л):

<b>Возраст (лет)</b>	<b>мужчины</b>	<b>женщины</b>
<b>новорожденные</b>	<b>150 - 600</b>	
<b>0,5 - 9</b>	<b>250 - 950</b>	
<b>10 - 11</b>	<b>250 – 730</b>	<b>250 – 950</b>
<b>12 - 13</b>	<b>275 – 875</b>	<b>200 - 730</b>
<b>14 – 15</b>	<b>170 – 970</b>	<b>170 – 460</b>
<b>16 – 18</b>	<b>170 – 720</b>	<b>75 – 270</b>
<b>Старше 18</b>	<b>50 - 250</b>	

## Диагностический алгоритм при холестазе



Холесцинтиграфия (Tc-99m HIDA)  
Эндоскопическое УЗИ

# Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря

- Эхографическая картина одного из вариантов желчно-каменной болезни - множественные мелкие (1-2 мм) плавающие конкременты в полости желчного пузыря



# Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря

- Эхографическая картина одного из вариантов желчно-каменной болезни (два "мягких" холестериновых конкремента отмечены стрелками)



# Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря

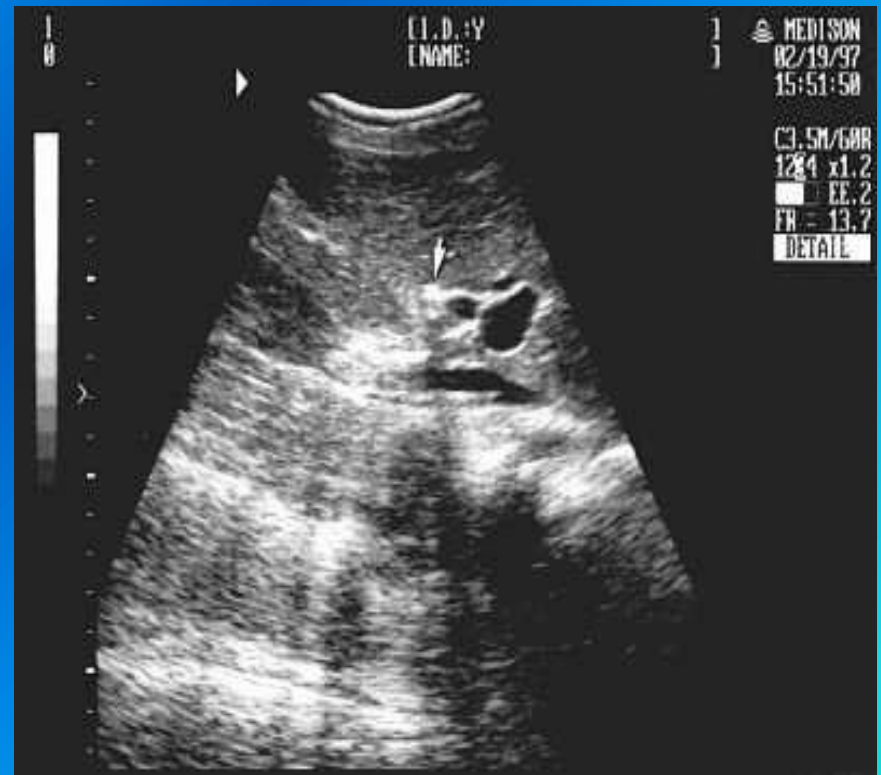
- Эхографическая картина одного из вариантов желчно-каменной болезни - конкремент размером 1,9 см, дающий за собой акустическую тень





# Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря

- Эхографическая картина холедохолитиаза (конкремент, дающий акустическую тень, отмечен стрелкой)





# Лечение больных с синдромом холестаза

- Устранение причины

Если это возможно!

операция по Касаи,  
удаление камня,  
резекция опухоли,  
отмена лекарства,  
дегельминтизация и т.д.



# **Абсолютные показания к оперативному вмешательству у детей с холелитиазом**

- 1. Пороки развития желчных путей**
- 2. Значительные (выраженные) нарушения функции желчного пузыря**
- 3. Множественные подвижные конкременты**
- 4. Холедохолитиаз**
- 5. Воспалительный процесс в желчном пузыре**

# Относительные показания к оперативному вмешательству у детей с холелитиазом

1. Наличие единичных подвижных конкрементов в желчном пузыре
2. Бессимптомные «молчащие» камни



- **Диета:** ограничение нейтральных жиров (до 40 г/сут при наличии стеатореи), ↑ триглицериды со средней и короткой длиной цепи (до 40 г/сут). У детей первого года – смеси «Хумана ЛР + ТСЦ», «Клинутрен-Юниор», с трехлетнего возраста - «Пептамен», «Клинутрен»
- **Ферментные препараты:** фестал, дигестал, креон, панцитрат
- **Препараты, уменьшающие кожный зуд**
- **Фототерапия, плазмаферез**
- **Микроэлементы:** кальций – 1 – 1,5 г/сут
- **Жирорастворимые витамины:** внутрь - К 10 мг/сут, А 25 000 МЕ/сут., D 400 – 4000 ед/сут., внутримышечно: К 10 мг в месяц, А 100 000 МЕ 3 раза в месяц, D 100 000 МЕ в месяц
- **Антихолестатические средства, гепатопротекторы**

# Препараты, уменьшающие кожный зуд

Препарат	Доза
Холестирамин	4-16 г/сут
Урсодеоксихолевая кислота	10-15 мг/кг/сут
Адеметионин	10-15 мг/кг/сут
Фенобарбитал	10-15 мг/кг/сут
Налоксон	20 мг/сут



# Урсофальк

- Желчегонное,
- Холелитолитическое,
- Гепатопротективное,
- Гиполипидемическое,
- Гипохолестеринемическое

действие

10-15 мг/кг, однократно перед  
ночным сном, длительно  
(курс 12-24 месяца)



# Урсосан

- Желчегонное,
- холелитолитическое,
- гепатопротективное,
- гиполипидемическое,
- гипохолестеринемическое действие

средняя доза 8-10 мг/кг  
/сут. в течении 6-12 мес.

При муковисцидозе:

- 15-20 мг/кг в сутки





# ХОФИТОЛ

- Антиоксидантное, гепатопротективное, гипохолестеринемическое действие

экстракт из листьев  
артишока полевого

Дисфункциями билиарного тракта, с синдромом холестаза в течение 4-х нед по 1-2 табл на прием три раза в день до приема пищи. Детям раннего возраста - раствор для приема внутрь по 1,5-2,5 мл на прием



# Гепатофальк планта:

- **Состав:** ягоды расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), содержащие силимарин; трава и ягоды чистотела большого (*Chelidonium majus*), содержащие алкалоид хелидонин; корневища турмерика яванского (*Curcuma xanthorrhiza*), содержащие куркумин

**Гепатопротективное, желчегонное, спазмолитическое действие**

**1-2 капсулы 3 раза в сутки**

**в течение 1-3 мес**



**Спасибо за внимание !!!**

