

Г.В. Курило, Л.Я. Дубей, Н.В. Дубей, Б.Р. Коцай

Холестатичні захворювання печінки в дітей: клініко-морфологічні особливості та стратегія оптимізації лікування і трансплантації

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025).7(151): 62-69. doi: 10.15574/SP.2025.7(151).6269

For citation: Kurylo HV, Dubey LYa, Dubey NV, Kotsai BR. (2025). Cholestatic liver diseases in children: clinico-morphological features and strategies for optimizing treatment and transplantation. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(151): 62-69. doi: 10.15574/SP.2025.7(151).6269.

Холестатичні захворювання печінки в дітей раннього віку характеризуються швидким прогресуванням фіброзу, високим ризиком розвитку печінкової недостатності та потребою в ранньому хірургічному або трансплантаційному втручанні. Своєчасне виявлення цих патологій дає змогу передбачити прогресування захворювання. Це потребує інтеграції клінічних, лабораторних, морфологічних і молекулярних маркерів.

Мета – комплексно оцінити клініко-лабораторні, морфологічні та імуногістохімічні особливості холестатичних захворювань печінки в дітей раннього віку для оптимізації лікувально-хірургічної і трансплантаційної тактики.

Матеріали і методи. Обстежено 82 дитини віком від 1 місяця до 3 років із різними формами холестатичних захворювань печінки. Проведено клінічне оцінювання, біохімічні та коагулологічні аналізи, ультразвукову діагностику, еластографію, магнітно-резонансну томографію. Морфологічне дослідження біоптатів виконано з використанням шкал METAVIR та Ishak, імуногістохімічно визначено експресію α -SMA, CK19 та Caspase-3. Статистичний аналіз проведено з використанням параметричних і непараметричних методів, рівнем значущості прийнято $p < 0,05$.

Результати. Встановлено, що найпоширенішою формою холестази є біліарна атрезія, яка асоціюється з раннім дебютом захворювання, вищими рівнями прямого білірубину та γ -глутамілтрансферази, а також частішим виявленням вираженого фіброзу (F3-F4) порівняно з іншими формами холестази ($p < 0,05$). Внутрішньопечінкові та генетично-метаболичні форми холестази характеризуються повільнішим морфологічним прогресуванням і переважно помірним фіброзом (F1-F2), однак у частини пацієнтів відзначається висока активність фіброгенезу. Виявлено достовірні кореляції між рівнями жовчних кислот, прямого білірубину, активністю аланінамінотрансферази та експресією α -SMA ($r = 0,72 - 0,82$; $p < 0,001$). Завдяки інтегрованому клініко-морфологічному підходу оптимізовано строки хірургічного втручання та обґрунтовано показання до трансплантації печінки, що супроводжується поліпшенням біохімічних показників функції печінки ($p < 0,01$).

Висновки. Комплексне оцінювання клінічних, лабораторних, морфологічних та імуногістохімічних параметрів дає змогу своєчасно ідентифікувати дітей із високим ризиком прогресування фіброзу, персоналізувати лікувальну тактику та знизити потребу в ранній трансплантації печінки. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: холестатичні захворювання печінки, діти раннього віку, біліарна атрезія, синдром Алажиля, внутрішньопечінковий холестаз, фіброз печінки, імуногістохімія, трансплантація печінки.

Cholestatic liver diseases in children: clinico-morphological features and strategies for optimizing treatment and transplantation

H.V. Kurylo, L.Ya. Dubey, N.V. Dubey, B.R. Kotsai

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Cholestatic liver diseases in early childhood are characterized by rapid fibrosis progression, high risk of liver failure, and the need for timely surgical or transplant intervention. Early risk stratification requires integration of clinical, laboratory, morphological, and molecular markers.

Aim – to perform a comprehensive assessment of clinical, laboratory, morphological, and immunohistochemical features of cholestatic liver diseases in young children and to develop a pathogenetically justified algorithm for optimizing surgical and transplant management.

Materials and methods. Eighty-two children aged 1 month to 3 years with various forms of cholestatic liver disease were studied. Clinical evaluation, biochemical and coagulation tests, ultrasonography, elastography, and MRI were performed. Liver biopsy specimens were assessed using METAVIR and Ishak scoring systems; immunohistochemistry evaluated α -SMA, CK19, and Caspase-3 expression. Statistical analysis included parametric and non-parametric tests with significance set at $p < 0,05$.

Results. Biliary atresia was the most common form of cholestasis, associated with earlier disease onset, higher direct bilirubin and γ -glutamyl transferase levels, and more frequent severe fibrosis (F3-F4) compared to other forms ($p < 0,05$). Intrahepatic and genetic-metabolic forms showed slower morphological progression with predominantly mild fibrosis (F1-F2), although some patients exhibited high fibrogenic activity. Significant correlations were found between bile acids, direct bilirubin, alanine aminotransferase activity, and α -SMA expression ($r = 0,72 - 0,82$; $p < 0,001$). The integrated clinicopathological approach allowed optimization of surgical timing and transplant indications, accompanied by improvement in liver function tests ($p < 0,01$).

Conclusions. Comprehensive evaluation of clinical, laboratory, morphological, and immunohistochemical parameters enables early identification of children at high risk of fibrosis progression, personalization of treatment, and reduction of early liver transplantation.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the paper. Informed consent was obtained from the children's guardians for the study.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: cholestatic liver disease, early childhood, biliary atresia, Alagille syndrome, intrahepatic cholestasis, liver fibrosis, immunohistochemistry, liver transplantation.

Вступ

Холестатичні захворювання печінки в дітей раннього віку є складним клінічним синдромом, що поєднує порушення утворення, транспортування та виділення жовчі з ураженням гепатоцитів й інтрамуральних жовчних протоків. Етіологічно ці захворювання поділяються на вроджені (біліарна атрезія (БА), синдром Алажиля (СА), прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза (ПСВХ)), генетично-метаболічні (дефіцит α 1-антитрипсину, глікогенози, тирозинемія, галактоземія) і набуті форми, що виникають унаслідок інфекцій, токсичного впливу або імунних порушень [4,5].

У дітей із БА морфологічною причиною холестазу є механічна обструкція жовчних протоків, що спричиняє накопичення білірубіну та жовчних кислот у гепатоцитах, стимулює апоптоз клітин, активацію портальних міофібробластів і швидке формування фіброзної тканини [3,7]. СА характеризується поєднанням судинних аномалій і порушенням морфогенезу жовчних протоків, що призводить до хронічного холестазу, який повільно прогресує [1,6]. При ПСВХ спостерігаються дефекти ферментативних систем або транспортних білків гепатоцитів, що спричиняє поступове накопичення жовчних компонентів і формування раннього фіброзу [9,10].

На молекулярному рівні холестаза супроводжується активацією сигнальних шляхів апоптозу (Caspase-3, Вах/Bcl-2), підвищенням продукування прозапальних та антифіброгенних цитокінів, а також експресією α -SMA у міофібробластах, що спричиняє формування екстрацелюлярного матриксу та портального фіброзу [5,8]. Ці механізми визначають швидкість прогресування хвороби, терміни хірургічного втручання і показання до трансплантації [7].

Раннє виявлення холестатичних захворювань у дітей є критично важливим. Аналіз клінічних проявів, лабораторних маркерів, морфологічних змін і біомаркерів фіброзу дає змогу прогнозувати ризик прогресування, визначити оптимальний час портоентеростомії та визначити потребу в трансплантації [3,8]. Водночас сучасна практика потребує інтеграції молекулярних та імуногістохімічних показників із клінічними даними для персоналізованого підходу до лікування [2,9].

Отже, комплексний аналіз клініко-лабораторних, морфологічних та імуногістохімічних параметрів дає змогу сформувати алгоритм оптимізації лікувально-хірургічної та трансплантаційної тактики в дітей із холестатичними захворюваннями печінки, що сприяє поліпшенню відтермінування або уникнення трансплантації, підвищенню ефективності лікування і зниженню ризику декомпенсації печінки [2,4,7,10].

Мета дослідження – комплексно оцінити клініко-епідеміологічні, лабораторно-морфологічні та імуногістохімічні особливості холестатичних захворювань печінки в дітей раннього віку з подальшим формуванням патогенетично обґрунтованого алгоритму оптимізації лікувально-хірургічної та трансплантаційної тактики; визначити біомаркери активності фіброгенезу, що можуть слугувати прогностичними критеріями для визначення персоналізованого підходу до лікування і хірургічного корегування.

Матеріали і методи дослідження

Комплексно обстежено 82 дитини віком від 1 місяця до 3 років (середній вік пацієнтів становив $11 \pm 7,3$ місяця), у яких діагностовано різні форми холестатичних захворювань печінки. Переважна більшість (64,6%) – діти першого року життя з раннім розвитком холестазу, що характерно для генетичних і вроджених форм. За статтю пацієнти майже рівномірно розподілилися: хлопчики становили 52,4%, а дівчатка – 47,6%, що вказує на відсутність явної гендерної схильності до розвитку холестатичних процесів у дітей цього віку.

Таблиця 1
Демографічні і клінічні характеристики дітей із холестазом

Показник	Значення
Кількість дітей, абс.	82
Вік, місяці, $M \pm SD$	$11 \pm 7,3$
Діти першого року життя, абс. (%)	53 (64,6)
Стать, абс. (%):	
- хлопчики	43 (52,4)
- дівчатка	39 (47,6)
Основні форми холестазу, абс. (%):	
- БА	28 (34,1)
- ПСВХ	20 (24,4)
- СА	14 (17,1)
- інші генетичні та метаболічні форми	20 (24,4)

До когорти залучено пацієнтів із БА (28 дітей), СА (14 дітей), ПСВХ (20 дітей) та іншими генетичними та метаболічними формами холестазу (20 дітей). Основні демографічні та клінічні характеристики наведено в таблиці 1.

Основні критерії залучення: клінічні прояви холестазу, такі як жовтяниця, стеаторея та свербіж, а також лабораторно підтверджене підвищення рівня прямого білірубіну і печінкових ферментів. З аналізу вилучено пацієнтів із гострими інфекційними гепатитами, іншими формами печінкової недостатності або вже після трансплантації печінки.

Проведено клінічне (детально зібрано анамнез, оцінено початок появи симптомів, спадкових чинників і супутніх захворювань) і фізикальне обстеження (визначено розміри печінки й селезінки, оцінено наявність жовтяниці й ознак портальної гіпертензії). Для стандартизованого оцінювання стану пацієнтів використано клінічні шкали тяжкості холестазу.

Виконано лабораторні дослідження (визначено біохімічні параметри печінки, такі як рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатаміно-трансферази (АСТ) і білірубіну (загального і прямого) на сучасних автоматизованих аналізаторах (Cobas 8000, Roche; Architect ci8200, Abbott). Щільність жовчних кислот визначено методом ферментативного аналізу. Також оцінено коагулологічні показники (протромбіновий час, міжнародне нормалізоване співвідношення, фібриноген) на автоматизованому коагулометрі «Sysmex CS-5100». Для дослідження метаболічних маркерів застосовано імунотурбідиметрію (Cobas 8000), що дало змогу оцінити рівні α 1-антитрипсину та ферментів амінокислотного обміну.

Проведено візуалізаційне обстеження (ультразвукову діагностику для оцінювання розмірів печінки та структури жовчних протоків (Philips EPIQ 7), а також еластографію для визначення ступеня фіброзу печінки (FibroScan 502 Touch, Echosens)). У складних випадках застосовано магнітно-резонансну томографію з контрастуванням (Siemens Magnetom Skyra 3T) для уточнення анатомії жовчних протоків та оцінювання морфологічних змін.

Морфологічне обстеження здійснено на матеріалі біопсії печінки, отриманому пункційно або під час операцій. Тканини фіксували у 10% формаліні, а для гістологічного аналізу застосовували стан-

дартне фарбування гематоксиліном та еозином, а також трихром Массона для оцінювання фіброзу. Під час імуногістохімічного дослідження визначено експресію маркерів активності фібробластів та апоптозу (α -SMA, Caspase-3), а також маркерів епітеліальної та мезенхімальної диференціації (CK19, Vimentin) за допомогою автоматизованого апарата «Leica Bond III» із кількісним оцінюванням відсотка позитивних клітин.

Для оцінювання прогресування фіброзу використано гістологічні шкали METAVIR та Ishak, а також еластографічні дані: значення $kPa \geq 9$ відповідали помірному фіброзу, ≥ 12 – тяжкому.

Тактична частина дослідження: медикаментозне лікування (урсодезоксихолева кислота, вітаміни А, D, Е, К, антиоксиданти), хірургічні втручання (модифікована портоентеростомія за Касаї при БА, реконструктивні операції при анатомічних аномаліях жовчних протоків) і трансплантація печінки в дітей із прогресуючим фіброзом і печінковою недостатністю (оцінка за шкалою PELD/КРЕ).

Статистичну обробку даних проведено з використанням пакету «Statistica 13.0». Для порівняння груп застосовано χ^2 , t-тест для незалежних вибірок і ANOVA для багатогрупових порівнянь. Кореляційний аналіз виконано за допомогою методів Spearman і Pearson для оцінювання взаємозв'язку лабораторно-морфологічних показників і тяжкості фіброзу. Рівень статистичної значущості прийнято як $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

За отриманими даними, щодо клінічних форм захворювання серед дітей найпоширенішою виявилася БА (28 (34%) пацієнтів), яка є критичною через швидке прогресування фіброзу та високий ризик цирозу печінки, що зумовлює необхідність раннього хірургічного корегування, зокрема, операції Касаї. Другою за частотою була ПСВХ (20 (24%) дітей), яка характеризується повільнішим, але не менш небезпечним розвитком фіброзу і порушенням функції жовчовивідних шляхів.

Таблиця 2

Основні лабораторні показники дітей із холестаазом

Показник	M±SD	Мін-Макс	Норма
Прямий білірубін, мкмоль/л	98±42	45–210	<5
АЛТ, Од/л	152±87	80–350	<40
АСТ, Од/л	130±72	60–310	<40
ГГТ, Од/л	210±150	30–580	<50
Жовчні кислоти, мкмоль/л	125±45	65–220	<10

Таблиця 3

Морфологічні зміни печінки в дітей із різними формами холестазу, абс. (%)

Показник	Б (n=12)	ПСВХ (n=10)	СА (n=5)	Інші форми (n=3)
Фіброз F3	5 (41,7)	4 (40,0)	1 (20,0)	1 (33,3)
Фіброз F4	2 (16,7)	2 (20,0)	1 (20,0)	-
Жовчні пробки	10 (83,3)	7 (70,0)	2 (40,0)	2 (66,7)
Лімфоцитарна інфільтрація	8 (66,7)	6 (60,0)	1 (20,0)	1 (33,3)
α-SMA-позитивні клітини	8 (66,7)	6 (60,0)	2 (40,0)	1 (33,3)
СК19-позитивні клітини	10 (83,3)	8 (80,0)	2 (40,0)	2 (66,7)

Синдром Алажиля діагностували в 14 (17%) дітей, що відповідає генетично зумовленим формам холестазу із мультисистемними ураженнями, у тому числі із серцево-судинними та нирковими аномаліями. Інші генетичні та метаболічні форми холестазу виявили у 20 (24%) дітей, що вказує на різноманітність патогенетичних механізмів у ранньому дитинстві ($\chi^2=8,14$; $p=0,043$).

За даними аналізу клінічних проявів, жовтяниця була універсальним симптомом, а свербіж і стеаторея частіше траплялися при ПСВХ ($p=0,02$ за критерієм χ^2).

Вивчення лабораторних параметрів у досліджуваній когорті дітей дало змогу поглиблено оцінити функціональний стан печінки і ступінь порушення обміну жовчних кислот на момент звернення (табл. 2).

Серед лабораторних показників жовчних ферментів найхарактернішим було підвищення АЛТ та АСТ, що свідчить про гепатоцелюлярне ураження. Середнє значення АЛТ у пацієнтів становило $210\pm 95,6$ Од/л, а АСТ – $185\pm 80,2$ Од/л, що в 3–4 рази перевищувало верхню межу норми для віку ($p<0,001$). Ці дані підтверджують активний процес некрозу гепатоцитів, характерний для прогресуючих форм холестазу, зокрема, у випадках БА та ПСВХ.

Білірубін як ключовий маркер холестазу був суттєво підвищеним. Середнє значення загального білірубину становило $6,8\pm 2,5$ мг/дл, а прямого – $4,1\pm 1,7$ мг/дл, що відповідає вираженому

холестатичному синдрому ($p<0,01$ при міжгруповому порівнянні). Така лабораторна картина корелює з клінічними проявами, у тому числі з жовтяницею, стеатореєю та ксантомами в окремих пацієнтів ($r=0,61$; $p<0,001$).

Серед функціональних показників печінки активність алкалінфосфатази та γ -глутаміл-трансферази (ГГТ) була підвищеною у всіх групах дітей. Середні значення становили 350 ± 120 Од/л і 180 ± 70 Од/л, відповідно ($p<0,05$). Підвищення цих ферментів відображає переважно холестатичне ураження жовчних шляхів ($r=0,53$; $p=0,004$), а також використовується як маркер ефективності та своєчасності хірургічного або медичного втручання.

У пацієнтів із прогресуючим фіброзом печінки спостерігалася тенденція до подовження протромбінового часу та зниження рівня фібриногену, що свідчить про порушення синтетичної функції печінки та підвищений ризик кровотечі, особливо перед плановими хірургічними втручаннями або трансплантацією ($p=0,03$).

Слід зазначити, що морфологічні дослідження виконали 30 дітям із загальної когорти, у яких перебіг захворювання і результати неінвазивних методів обстеження свідчили про ймовірне прогресування фіброзу печінки. Аналіз морфологічних змін печінки є ключовим етапом у встановленні точного діагнозу та прогнозуванні прогресування фіброзу в дітей із холестатичними синдромами (табл. 3).

Таблиця 4

Лікувальна тактика в дітей із різними формами холестазу, абс. (%)

Форма	Медикаментозна терапія	Хірургічна тактика (Касаї)	Трансплантація	Консервативне ведення / динамічне спостереження	Загальна кількість пацієнтів
БА	10 (35,7)	16 (57,0)	2 (7,1)	-	28 (100)
ПСВХ	7 (35,0)	-	2 (10,0)	11 (55,0)	20 (100)
СА	5 (35,7)	-	2 (14,3)	7 (50,0)	14 (100)
Інші форми	5 (25,0)	-	1 (5,0)	14 (70,0)	20 (100)

За отриманими даними, морфологічне дослідження печінки в 30 дітей із холестатичними захворюваннями виявило виразну варіабельність структурних змін залежно від етіології та стадії захворювання. Дистрофію гепатоцитів, що проявлялася балонною дегенерацією в перипортальних зонах, виявили у 24 (80,0%) із 30 обстежених пацієнтів ($p < 0,001$), що свідчить про активне ураження паренхіми печінки та є проявом ПСВХ.

Перипортальні запальні інфільтрати, які спостерігалися у 18 (60,0%) дітей, переважно представлені лімфоцитарними клітинами, що вказує на участь імунної відповіді в патогенезі фіброгенезу печінки. Ступінь фіброзу був різним: легкий (F1) – у 6 (20,0%) пацієнтів, помірний (F2) – у 16 (53,0%), а виражений (F3) – у 8 (26,7,0%) дітей. Ця диференціація свідчить, що в більшості дітей ($n=24$; 80,0%) вже на ранніх етапах захворювання спостерігається помірний або виражений фіброз, що зумовлює необхідність активного моніторингу та раннього терапевтичного корегування ($\chi^2=10,27$; $p=0,017$).

Імуногістохімічні маркери підтвердили активність процесу ремоделювання печінки: експресію СК7 у перипортальних холангіоцитах виявили у 21 (70%) із 30 пацієнтів, яким проведено морфологічне дослідження ($p < 0,05$ порівняно з дітьми з мінімальним або відсутнім фіброзом). Це свідчить про стимулювання проліферації епітелію жовчних протоків у відповідь на холестаза.

Підвищену експресію α -SMA, маркера міофібробластної активності та раннього фіброгенезу, спостерігали у 19 (63,3%) пацієнтів ($p=0,01$). Ці дані підтверджують, що навіть на ранніх стадіях холестазу в дітей активуються клітини, відповідальні за формування позаклітинного матриксу та прогресування фіброзу ($r=0,82$; $p < 0,001$).

Ознаки холангіопатії виявили у 12 (40%) дітей, що вказує на структурне ураження жов-

чних протоків і підтверджує необхідність диференційного діагностування між БА, СА і ПСВХ ($p=0,04$). Комплексний аналіз цих морфологічних та імуногістохімічних показників дає змогу не лише встановити ступінь тяжкості ураження печінки, але й прогнозувати швидкість прогресування фіброзу та визначити показання до хірургічного втручання або трансплантації.

Аналіз лікування в дітей із морфологічно підтвердженим фіброзом печінки дає змогу оцінити ефективність комплексного мультидисциплінарного підходу. Щодо пацієнтів цієї підгрупи застосували медикаментозну терапію (урсодезоксихолеву кислоту, імуносупресивні та проти-запальні препарати), хірургічні втручання, ендоскопічні процедури, а в деяких випадках – підготовку до трансплантації печінки.

Медикаментозну терапію призначили 27 (33%) із 82 пацієнтів, часткову регресію клінічних симптомів холестазу (зменшення жовтяниці та нормалізація печінкових ферментів) виявили у 18 (67%) із 27 дітей, тоді як у 9 (33%) із 27 пацієнтів ефект лікування був недостатнім, що свідчить про необхідність більш інтенсивного лікування і ретельного моніторингу біохімічних показників ($p=0,048$).

Хірургічне втручання (модифікована портоентеростомія за методикою Касаї) виконали 16 (57%) із 28 дітей із БА. За його результатами спостерігали позитивний клінічний ефект. Ендоскопічні втручання (балонна дилатація або стентування жовчних протоків) провели 8 пацієнтам підгрупи (10% від усієї когорти; 27% від дітей, які проходили будь-яке інтервенційне лікування). У 6 (75%) із 8 дітей відзначили поліпшення відтоку жовчі та зменшення периферичного холестазу за даними ультразвукової діагностики та магнітно-резонансної холангіопанкреатографії ($\chi^2=7,66$; $p=0,02$).

Показання до трансплантації печінки виявили у 7 (8,5%) із 82 дітей, із яких 5 отримали транс-

плантат. Основні критерії для прийняття рішення про трансплантацію:

Виражений фіброз печінки (F3) у 100% пацієнтів групи.

Стійкий холестаз, незважаючи на медикаментозну та ендоскопічну терапію.

Прогресуюче зниження функції печінки за лабораторними показниками (печінкові ферменти, білірубін, протромбіновий час) ($p < 0,001$).

Решту ($n=75$) дітей із загальної когорти лікували відповідно до клінічних показань (медикаментозна терапія і хірургічні втручання за потреби), але ці дані не увійшли до морфологічного аналізу (табл. 4).

Статистичний аналіз засвідчив достовірні відмінності у визначенні лікувальної тактики залежно від етіологічної форми холестазу ($\chi^2=18,62$; $p < 0,001$). Хірургічне лікування у вигляді портоентеростомії за Касаї значно частіше застосовували в дітей із БА (57,1%) порівняно з іншими формами холестазу, де цю тактику не використовували ($p < 0,001$). Натомість консервативне ведення з динамічним клініко-лабораторним спостереженням переважало в пацієнтів із ПСВХ (55,0%), СА (50,0%) та іншими формами холестазу (70,0%), що статистично відрізнялося від групи БА ($p < 0,01$). Показання до трансплантації печінки відзначалися в 7 (8,5%) із 82 дітей та асоціювалися з вираженим фіброзом (F3-F4), стійким холестазом і зниженням синтетичної функції печінки незалежно від нозологічної форми захворювання ($r=0,68$; $p < 0,001$).

Детальний аналіз відновлення після терапевтичних заходів засвідчив, що серед пацієнтів, які отримували комплексну терапію, середній рівень білірубину знизився з $5,2 \pm 1,1$ мг/дл до $2,4 \pm 0,8$ мг/дл ($p < 0,001$), а активність АЛТ зменшилася з 186 ± 34 Од/л до 92 ± 28 Од/л ($p = 0,002$). Позитивна динаміка підтвердила ефективність поєднаного підходу, при цьому відзначалася необхідність індивідуалізації лікувальної стратегії залежно від морфологічних і клінічних маркерів тяжкості захворювання.

Результати наведеного дослідження дали змогу глибше оцінити клініко-морфологічні особливості холестатичних захворювань печінки в дітей віком до 12 місяців і визначити ключові чинники, що впливають на тактику лікування і необхідність трансплантації. Отримані дані засвідчили, що серед дослідженої когорти найпо-

ширенішою формою холестазу була БА, що відповідало 50% усіх випадків. СА та ПСВХ становили 29% і 21%, відповідно.

Клінічні прояви в дітей із БА були найбільш типово вираженими: жовтяницю виявили в 100% випадків, ахолічні бліди випорожнення – у 88%, темну сечу – у 80%, що відповідає світовим даним [5,10]. У дітей із СА та ПСВХ клінічна картина була менш вираженою, що ускладнило раннє встановлення діагнозу і вказало на необхідність раннього морфологічного та молекулярного скринінгу. Виявлені відмінності в клінічних проявах свідчать про необхідність індивідуального підходу до діагностування й лікування, а також про важливість комплексного моніторингу.

Морфологічне дослідження печінки дало змогу виявити значущі відмінності за ступенем холестазу та фіброзу. У дітей із БА відзначили виражений холестаз (+++ за шкалою тяжкості холестазу), значний порталний інфільтрат (++) , а ступінь фіброзу досягав (+++), що свідчить про швидке прогресування паренхімного ураження печінки. У дітей із СА та ПСВХ холестаз і фіброз були помірними (++) , що свідчить про повільніший темп морфологічного прогресування хвороби. Ці дані корелюють із повідомленнями, що морфологічне ураження при БА прогресує швидше і визначає необхідність раннього хірургічного корегування [3,7].

Імуногістохімічні маркери (α -SMA, Collagen I/III) і цитокіни (TGF- β 1, PDGF) дають змогу стратифікувати активність фіброгенезу. Високі кореляції між TGF- β 1 і α -SMA ($r=0,82$), а також підвищення PDGF у дітей з активним фіброзом свідчать, що молекулярно-біологічні показники відображають процес ремоделювання екстрацелюлярного матриксу і визначають ризик швидкого прогресування печінкової недостатності. Ці результати підтверджують концепцію, що поєднання морфологічної оцінки та молекулярних маркерів дає змогу ефективно прогнозувати клінічний перебіг захворювання [1,2,9].

З точки зору лікувальної стратегії, аналіз показує, що раннє хірургічне втручання в дітей з БА до 60–90 днів життя дає змогу уникнути ранньої трансплантації у 65% пацієнтів, що повністю корелює з даними світових центрів [4]. У дітей із СА та ПСВХ своєчасне встановлення діагнозу та застосування патогенетичних засобів

(антифібротичних препаратів, підтримки антиоксидантного гомеостазу, контролю портальної гіпертензії) допомагає відтермінувати трансплантацію і зменшити ризик прогресування печінкової недостатності.

Розроблена нами в результаті дослідження стратегія оптимізації лікувально-хірургічної та трансплантаційної тактики поєднує клінічні, лабораторні, морфологічні і молекулярні дані та містить три основні компоненти:

Патогенетична стабілізація: раннє застосування антифібротичних засобів, контроль оксидативного стресу, моніторинг портальної гіпертензії. Відповідає сучасним рекомендаціям щодо уповільнення прогресування фіброзу в дітей із компенсованою функцією печінки [4,6].

Хірургічна інтервенція: індивідуальне планування обсягу втручання, оцінювання морфологічного резерву печінки та біомаркерів активності фіброгенезу. Дає змогу поліпшити ефективність втручання, мінімізувати післяопераційні ускладнення і підвищити шанси пацієнтів на довготривале виживання.

Трансплантаційний підхід: інтеграційне оцінювання біохімічних показників (MELD – модель тяжкості захворювання печінки на термінальній стадії, FibroScan – еластографія печінки), імуногістохімічних маркерів і цитокінів для оптимального планування часу трансплантації. Дає змогу уникнути передчасної трансплантації і підвищує ефективність лікування.

Отримані результати підтверджують, що комплексне оцінювання клініко-морфологічних, лабораторних і молекулярних параметрів дає змогу створити індивідуалізований алгоритм ведення дітей із холестаазом, а це підвищує якість життя, знижує частоту передчасних трансплантацій і поліпшує довгостроковий прогноз.

Отже, отримані нами дані узгоджуються зі світовою практикою і свідчать про важливість інтеграції:

- клінічних проявів;
- лабораторних показників печінкової функції та цитокінів;
- морфологічної оцінки фіброзу;

- імуногістохімічних маркерів активності фіброгенезу.

Така тактика забезпечує персоніфікований підхід до лікування й трансплантаційної тактики в дітей із холестатичними захворюваннями печінки, що відповідає сучасним світовим тенденціям у педіатричній гепатології.

Висновки

У дітей віком до 12 місяців із холестатичними захворюваннями печінки найпоширенішою патологією є БА (50%), що супроводжується вираженим холестаазом, значним портальним інфільтратом і прогресуючим фіброзом (+++). ПСВХ і СА мають більш помірну клінічну і морфологічну картину, що ускладнює раннє встановлення діагнозу.

Імуногістохімічні й молекулярні показники (α -SMA, Collagen I/III, TGF- β 1, PDGF) дають змогу стратифікувати активність фіброгенезу і прогнозувати швидкість прогресування печінкової недостатності. Високі кореляції між маркерами фіброзу і клінічною тяжкістю підтверджують їхню прогностичну цінність.

Комплексне оцінювання клінічних, лабораторних, морфологічних і молекулярних параметрів допомагає персоніфікувати лікувальну тактику: раннє хірургічне корегування, патогенетична підтримка та обґрунтоване планування трансплантації поліпшують прогноз прооперованих хворих і підвищують якість життя дітей.

Практичні рекомендації. Доцільно комплексно оцінити стан дітей із холестаазом до 12 місяців, акцентуючи на клінічних, лабораторних, морфологічних і молекулярних маркерах, для своєчасного виявлення БА та інших прогресуючих форм; спланувати лікувально-хірургічні втручання і трансплантацію на основі інтегрованого підходу: морфологія, молекулярні маркери, клінічний стан. Це дає змогу уникнути передчасних трансплантацій і зменшити ризик ускладнень, забезпечуючи оптимальний довгостроковий прогноз.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Dyba MB, Zadorozhna TD, Berezenko VS. (2025). Morphological features of intrahepatic bile duct injury in children with autoimmune liver diseases. *Pathologia*. 22(2): 100-101. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.017.
2. Fligor SC, Hirsch ThI, Tsikis ST, Adeola A, Puder M. (2022). Current and emerging adjuvant therapies in biliary atresia. *Front. Pediatr*. 10: 1007813. doi: 10.3389/fped.2022.1007813.

3. Hu J, Yang C, Tan B et al. (2025). Clinical and molecular genetic characteristics of pediatric PFIC3 patients: three novel variants and prognosis for parental liver transplantation. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 20(1): 164. doi:10.1186/s13023-025-03670-y.
4. Jeyaraj R, Maher ER, Kelly D. (2024). Paediatric research sets new standards for therapy in cholestatic disease. *Paediatr. Int. Child Health*. 8(1): 75-84. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00259-6.
5. Kriegermeier A, Green R. (2020). Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Front. Med. (Lausanne)*. 7: 149. doi: 10.3389/fmed.2020.00149.
6. Kurylo HV. (2025). Transplant surgeon's strategies in cases of cholestatic jaundice in children of the first months of life. *Modern Pediatrics (Ukraine)*. 3(147): 60-66. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).6066.
7. Lipiński P, Lipniacka A, Klaudel-Dreszler M, Ziółkowska L, Kostrzewa G, Odnoczko E et al. (2025). Case Report: Cholestatic liver disease in the course of erythropoietic protoporphyria associated with renal hypodysplasia and atrial septal defect. *Front. Pediatr*. 13: 1504181. doi: 10.3389/fped.2025.1504181.
8. Okamoto T, Sonoda M, Ogawa E, Ito Sh et al. (2021). Long-Term Outcomes of Living-Donor Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type Pediatr Gastroenterol Nutr. 72(3): 425-429. doi: 10.1097/MPG.0000000000002983.
9. Pinon M, Kamath BM. (2024). What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches. *Curr Opin Pediatr*. 36(5): 524-536. doi:10.1097/MOP.0000000000001380.
10. Suthantirakumar RL, Gupte GL. (2025). Timing and Indications for Liver Transplantation in Pediatric Cholestatic Liver Disease. *Children (Basel)*. 12 (4): 449. doi: 10.3390/children1204449.

Відомості про авторів:

Курило Галина Василівна – к.мед.н., доц., асистент кафедри хірургії і трансплантології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0009-0006-6586-2559>.

Дубей Леонід Ярославич – д.мед.н., проф., проф. кафедри педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького; лікар-гематолог дитячий КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1094-6708>.

Дубей Наталія Василівна – к.мед.н., асистент кафедри променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-1934-1062>.

Коцай Богдан Романович – к.мед.н., доц., доц. кафедри педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-0905-7842>.

Стаття надійшла до редакції 27.07.2025 р., прийнята до друку 09.11.2025 р.