

## Случай из практики

УДК 616.364

DOI 10.52246/1606-8157\_2023\_28\_2\_49

### БИЛИАРНАЯ АТРЕЗИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л. Г. Киселева<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Е. С. Лосева<sup>2</sup>,  
М. М. Попова<sup>2</sup>,  
Ю. Н. Сазонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163069, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.

<sup>2</sup> ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», 163045, Россия, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 292

**РЕЗЮМЕ** Описан случай билиарной атрезии у ребенка (БА), первым клиническим проявлением которой явился синдром холестаза с повышением уровня прямого билирубина в раннем неонатальном периоде. Лучшая выживаемость и прогноз при БА зависят от ранней диагностики (в первые два месяца жизни) и своевременной портоэнтеростомии по методике Касаи. При отсутствии лечения прогрессирующий цирроз печени приводит к смерти пациента к двум годам жизни.

**Ключевые слова:** билиарная атрезия, холестаз, прямой билирубин, портоэнтеростомия, новорожденный

\* Ответственный за переписку (corresponding author): kis272@yandex.ru

Билиарная атрезия относится к группе холангиопатий, характеризующейся облитерацией как вне-, так и внутрипеченочных желчных протоков, служит основной причиной трансплантаций в педиатрической практике (до 80 %) [1]. Аномалия чаще встречается у девочек, проявляется в неонатальном периоде и без оперативно-го лечения приводит к вторичному билиарному циррозу, печеночной недостаточности и к смерти ребенка в первые два года жизни [2].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра заболевание относится к подблоку Q44 (код Q44.2 – Атрезия желчных протоков). Выделяют две формы БА: эмбриональную (синдромную) и перинатальную (несиндромную). Эмбриональная БА встречается в пределах от 10 до 19,8 % наблюдений и сочетается с другими врожденными аномалиями. При перинатальной БА имеет место только поражение гепатобилиарной системы [3]. Заболеваемость наиболее высока в Азии (100–500 на 100

000 живорождений на Тайване и в Японии) по сравнению с Европой (5–25 на 100 000 живорождений) [4].

Причины возникновения атрезии желчных протоков до конца не ясны. Как при эмбриональной, так и при перинатальной формах вначале желчевыводящие пути развиваются нормально, но позднее подвергаются воздействию ряда факторов (вирусы, токсины, дефекты кровообращения и др.), приводящих к их облитерации [5, 6]. В пользу генетической гипотезы свидетельствует тот факт, что у 10–20 % детей с БА имеют место другие аномалии внутренних органов. По данным R. Kotalova et al. [7], генетический дефект гепатоцитонуклеарного фактора 1-β (HNF1B) может фенотипически проявляться БА, поликистозом почек и гипоплазией поджелудочной железы. На основе полного экзомного секвенирования W. Lam et al. выявили мутации цилиарных генов PCNT, KIF3B и TTC17 у 31,5 % пациентов с несиндромной формой БА [8]. Таким образом, атрезия

желчевыводящих путей может формироваться у плода при определенной генетической предрасположенности и является общим исходом воздействия различных факторов [9, 10].

Большинство детей с БА рождаются доношенными с нормальными показателями массы и роста. Желтуха появляется на 2–3-и сутки жизни, к концу 1–2-й недели ее интенсивность уменьшается – «светлый промежуток», а затем вновь нарастает. Один из ранних и постоянных симптомов болезни – ахоличный стул. Для БА характерно формирование гепатомегалии к двухмесячному возрасту ребенка. Отмечаются недостаточные прибавки массы тела с формированием гипотрофии.

Наиболее ранним лабораторным признаком болезни является повышение уровня билирубина за счет прямой фракции, в динамике нарастают маркеры холестаза, показатели трансаминазы повышаются умеренно и, как правило, отсрочено. Большое значение для диагностики имеет ультразвуковое исследование. Выявляют отсутствие желчного пузыря либо его длину менее 19 мм. Ультразвуковой симптом «треугольного рубца», морфологическим субстратом которого являются фиброзно измененные ткани в воротах печени, специфичен для БА [2, 3, 11]. Наиболее точный метод ранней диагностики – патоморфологическое исследование биоптатов печени. К характерным изменениям относят: застой желчи в гепатоцитах и желчных протоках, пролиферацию желчных протоков, гигантскую трансформацию клеток, портальный и перилобулярный отек и фиброз. Хирургическое лечение БА проводится либо в два этапа: операция Kasai (паллиативная портоэнтеростомия), осуществляемая в неонатальном периоде с последующей трансплантацией печени, либо одноэтапное – трансплантация печени, что предпочтительно. Портоэнтеростомия может восстановить отток желчи у 80 % пациентов, если операция проводится в срок до 60 дней с момента рождения; после 60-дневного возраста эффективность оперативного лечения снижается [12]. По данным разных авторов, пятилетнее выживание детей после портоэнтеростомии составляет от 34,8 до 44,8 %, а десятилетнее – от 23 до 90 % [13].

Приводим собственное клиническое наблюдение БА у мальчика, рожденного в одном из родовспомогательных учреждений Архангельской области.

Мальчик Е. от неблизкородственного брака родился в октябре 2022 г. с массой 3600 г (р50–90),

длиной 52 см (р50–90) от пятой беременности, третьих срочных родов в 40<sup>+3</sup> недель (в анамнезе у женщины – два медицинских аборта и двое срочных родов, мальчики здоровы). Гравидарный период осложнился анемией, артериальной гипертензией, тахикардией, протеинурией (назначены железосодержащие и гипотензивные препараты). Ребенок родился по шкале Апгар 8/9 баллов с обильными диapedезными кровоизлияниями в кожный лоскут лица, в первые сутки вакцинирован против гепатита В.

Желтушный оттенок кожи, расцененный как резорбционный, отмечен со вторых суток жизни с нарастанием к третьему дню, проводилась фототерапия, стул был окрашенным. На пятые сутки доставлен бригадой санавиации в Перинатальный центр г. Архангельска в связи с гипербилирубинемией, сопровождающейся постепенным нарастанием прямой фракции. При осмотре: сознание ясное, ребенок активный, кожа желтушная с последующим появлением зеленоватого оттенка, признаков билирубиновой интоксикации не отмечено. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание свободное, в легких везикулярное, частота дыхания – 46 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные до 150 ударов в минуту, по левому краю грудины выслушивался негрубый систолический шум без иррадиации. Живот мягкий, при пальпации печень выступает на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка не увеличена. В конце раннего неонатального периода стул стал ахоличным, моча приобрела темный цвет.

Учитывая широкий спектр нозологических состояний, сопровождающихся неонатальным холестазом (анатомическая обструкция билиарной системы, метаболические и инфекционные заболевания, хромосомные и эндокринные нарушения, воздействие токсинов и лекарств, прогрессирующий и доброкачественный семейный холестаз, синдром Алажилля и другие), проведен диагностический поиск, включающий комплекс лабораторных и инструментальных исследований.

Общий анализ крови и мочи – в пределах нормы. При биохимическом исследовании крови отмечены признаки холестаза и цитолиза: уровень общего билирубина на третьи сутки жизни – 304 мкМ/л (прямой – 31,5, 10,4 % от общего), на пятые сутки – 261 мкМ/л (прямой – 65,5, 25 % от общего) мкМ/л, в возрасте одного месяца уровень

общего билирубина – 95,7 мкМ/л (прямой – 76,5, 79,9 % от общего) , повышение уровня трансаминаз: АЛТ – 39 Ед/л (норма – до 35), АСТ – 91 Ед/л (норма – до 60) . Щелочная фосфатаза – 584 Ед/л (норма – до 320), ГГТ – 476,2 Ед/л (норма – до 270), холестерина – 3,36 ммоль/л (норма – до 2,6), желчных кислот – 227,4 мкмоль/л (значительно повышен). Результат неонатального скрининга отрицательный на галактоземию (галактоза – 2,33 мг/дл) и муковисцидоз (иммунореактивный трипсин – 27,7 нг/мл), альфа-1-антитрипсин – 955,8 мг/л (норма). ЛДГ – 586 Ед/л (норма). Исследование крови методом ПЦР не обнаружило ДНК вируса простого герпеса, парвовируса, цитомегаловируса, краснухи и токсоплазмы.

По данным рентгенографии позвоночника изменений позвонков, типичных для синдрома Алажилля, не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – признаки гепатомегалии (+3,5 см), гипоплазии желчного пузыря, отсутствие его сократительной функции. В возрасте трех недель жизни выявлены эхоскопические признаки формирования перипортального фиброза, симптома «треугольного рубца». Электрокардиография: неполная блокада правой ножки пучка Гиса, легкое повышение электрической активности правого желудочка. Эхо-кардиография (6 дней): вторичный ДМПП среднего диаметра, незначительная перегрузка правых камер сердца. В возрасте месяца: открытое овальное окно. Нейросонография: на момент исследования патологии не обнаружено.

Ребенок осмотрен специалистами перинатального центра, тактика обследования и лечения согласована. Врачом-генетиком рекомендована ТМС на сухих пятнах крови и ДНК-диагностика – таргетная панель генов. В лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова» методом массового параллельного секвенирования проведен анализ 52 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания, сопровождающиеся синдромом холестаза (в рамках программы «Генетическое тестирование на наследственные болезни с поражением печени»). Изменений нуклеотидной последовательности, однозначно интерпретируемых как патогенные, не выявлено.

Врачом-гастроэнтерологом рекомендовано проводить консервативную терапию неонатального холестаза и, учитывая высокий риск фиброоблитерации внутривнутрипеченочных желчных протоков и

формирования билиарного цирроза, решить вопрос о переводе ребенка в специализированное учреждение для оперативного лечения.

Заключение врача-гематолога: данных за геморрагическую болезнь новорожденных нет, рекомендовано продолжить терапию викасолом из расчета 1 мг/кг один раз в неделю.

Врачом-кардиологом установлен диагноз: «Врожденный порок сердца (ВПС): вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) с перегрузкой правых камер сердца. Недостаточность кровообращения (НК) 0 степени». Рекомендован контроль ЧСС, диуреза, весовых прибавок, диуретическая терапия в течение семи дней. При повторной консультации (возраст ребенка – 1 месяц 10 дней) диагноз: «ВПС: вторичный ДМПП в процессе самозаращения. НК 0 степени. Функциональный класс 1».

Офтальмологической и неврологической патологии не выявлено.

В возрасте ребенка 2,5 недели врачом-хирургом проведена консультация со специалистами ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, установлен диагноз: «Атрезия желчевыводящих путей». Рекомендован контроль анализов в один месяц с повторной консультацией.

За период пребывания в стационаре мальчик находился на грудном вскармливании, за 1,5 месяца прибавил 1425 г, масса тела составила 5055 г (р50–90). Основной диагноз: «ВГП – врожденная гипоплазия желчного пузыря (Q 44.0). Билиарная атрезия. Синдром холестаза». Сопутствующий диагноз: «ВПС: вторичный ДМПП в процессе самозаращения. НК 0 степени. ФК 1». Из медикаментозной терапии получал урсофальк 30 мг/кг/сут, жирорастворимые витамины: холекальциферол 1000 МЕ один раз в сутки, токоферола ацетат 5 капель два раза в сутки, викасол 1 мг/кг раз в неделю, а также креон 1000 Ед/кг/сут и верошпирон 2 мг/кг/сут в течение семи дней.

В возрасте 1,5 месяца ребенок госпитализирован в отделение реконструктивной и восстановительной хирургии брюшной полости Российской детской клинической больницы, где была выполнена портоэнтеростомия (методика Касаи). На восьмые сутки после оперативного вмешательства выписан под наблюдение участкового педиатра по месту жительства.

Как видим, неонатальный холестаз сопряжен с большим перечнем заболеваний, что затрудняет

ет быстрое выявление нозологической формы для своевременного достижения оптимальных результатов. Представленный случай БА позволяет обратить внимание практических врачей на важность наблюдения и углубленного обследования детей с желтухами, сопровождающимися накоплением прямой фракции билирубина.

Для профилактики необратимых изменений в печени и улучшения качества жизни пациентов с БА исключительно важным для дальнейшего благоприятного прогноза является своевременная верификация диагноза и последующее оперативное лечение до достижения ребенком возраста двух месяцев.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15:648-674 <https://doi.org/10.3748/wjg.15.648>.
2. Фурман Е.Г., Зарницына Н.Ю., Корюкина И.П., Зеленая Т.П., Магнутова Д.И. Врожденная аномалия развития: билиарная атрезия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;131(7):139-141.
3. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements. *JAMA*. 2020;323(12):1141-1150. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0837>.
4. Chung PHY, Zheng S, Tam PKH. Biliary atresia: East versus west. *Seminars in Pediatric Surgery* 2020;29:150950 <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150950>.
5. Feldman A, Sokol R. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(4):150945. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150945>.
6. Behairy OG, Elsadek AE, Behiry EG, Elhenawy IA, Shalan NH, Sayied KR. Clinical Value of Serum Interleukin-33 Biomarker in Infants with Neonatal Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002565>.
7. Kotalova R, Dusatkova P, Drabova J, et al. Choledochal Cyst with 17q12 Chromosomal Duplication. *Ann Hum Genet*. 2018;82(1):48-51. <https://doi.org/10.1111/ahg.12221>.
8. Lam W, Tang C, So M, Hus J, Chung P, Nicholls J, et al. Identification of a wide spectrum of ciliary gene mutations in nonsyndromic biliary atresia patients implicates ciliary dysfunction as a novel disease mechanism. *EBioMedicine* 2021;71:103530 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103530>.
9. Jiang J, Wang J, Shen Z, Lu X, Chen G, Huang Y, et al. Serum MMP-7 in the Diagnosis of Biliary Atresia. *Pediatrics*. 2019;144(5) <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0902>.
10. Wu JF, Jeng YM, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Chang MH. Quantification of Serum Matrix Metalloproteinase 7 Levels May Assist in the Diagnosis and Predict the Outcome for Patients with Biliary Atresia. *J Pediatr*. 2019;208:30-37e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.12.006>.
11. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В. Современный взгляд на билиарную атрезия у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;1(173):40-55 <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-40-55>.
12. Lendahl U, Lui V, Chung P, Tam P. Biliary Atresia – emerging diagnostic and therapy opportunities. *EBioMedicine*. 2021;74:103689 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103689>.
13. Choi H, Kim I, Lee H, et al. Clinical characteristics of neonatal cholestasis in a tertiary hospital and the development of a novel prediction model for mortality. *EBioMedicine*. 2022;77:103890. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103890>

## BILIARY ATRESIA: A CLINICAL CASE

L. G. Kiseleva, E. S. Loseva, M. M. Popova, Yu. N. Sazonova

**ABSTRACT.** The article presents a clinical observation of a child with biliary atresia (BA), the first clinical manifestation of which was cholestasis syndrome with increasing the level of direct bilirubin in early neonatal period. The best survival and prognosis in BA depends on early diagnosis (in the first two months of life) and timely Kasai portoenterostomy. If untreated, progressive cirrhosis of the liver leads to patient's death by the age of 2 years.

**Key words:** biliary atresia, cholestasis, direct bilirubin, portoenterostomy, newborn.