

Аntenатальные проявления билиарной атрезии

Rupert Hinds, Mark Davenport, Giorgia Mieli-Vergani, Nedim Hadzig

Departments of Child Health and Paediatric Surgery, King's College Hospital, Denmark Hill, London, United Kingdom

Цель исследования: определение степени распространенности антенатальных проявлений билиарной атрезии (БА) и сочетанных с ней аномалий развития, характеристика типов мальформаций, а также анализ течения и результатов лечения этого заболевания у новорожденных.

Методы исследования: в ходе анализа базы данных нашей клиники между 1991 и 2002 г.г. из общего количества выявленных больных с билиарной атрезией (194 ребенка) определялись дети, у которых при антенатальной ультразвуковой диагностики были обнаружены билиарные кистозные мальформации (БКМ). Проведен ретроспективный анализ историй болезни этих пациентов.

Результаты: БКМ были выявлены у девяти новорожденных (6 девочек), что составило 4,6% от общего числа больных БА. Все они родились после 37 недель беременности и попали под наше наблюдение в среднем возрасте 4 недели (с разбросом от 1 до 14). Наличие БКМ было подтверждено при постнатальном ультразвуковом исследовании. Средний возраст, при котором проводилось хирургическое лечение, составил 6 недель (с разбросом от 2 до 16). В ходе операции у 6 пациентов была обнаружена БА I типа (включая одного ребенка с синдромом билиарно-атрезивной-селезеночной мальформации), у двоих – БА II типа, и у одного – III типа. После операции дети наблюдались в среднем до двух лет (от 0,5 до 11). В результате у всех новорожденных желтуха исчезла и больше не появлялась.

Выводы: использование передовой техники при регулярном антенатальном ультразвуковом исследовании способствует раннему распознаванию БКМ. Результаты исследования показывают, что выявленные антенатально БКМ могут означать раннее развитие у больного как билиарноатрезивной-селезеночной мальформации, так и несиндромной формы билиарной атрезии.

Antenatal presentation of biliary atresia

Rupert Hinds, Mark Davenport, Giorgia Mieli-Vergani, Nedim Hadzig

Departments of Child Health and Paediatric Surgery, King's College Hospital, Denmark Hill, London, United Kingdom

Objectives: To investigate the incidence, presence of associated anomalies, type of malformation, and natural history of children with biliary atresia (BA) who presented antenatally.

Study design: The database of 194 infants diagnosed with BA at our tertiary referral unit between 1991 and 2002 was reviewed for infants in whom routine antenatal ultrasound had revealed biliary cystic malformations (BCMs). A retrospective analysis of their medical records was undertaken.

Results: Nine infants (six girls) with BCM were identified (4.6% of total referred patients with BA); all were born after 37 weeks' gestational age and presented to us at a median age of 4 weeks (range, 1–14 weeks). The presence of the BCM was confirmed on postnatal ultrasonography. Median age at corrective surgery was 5 weeks (range, 2–16 weeks). At surgery, six patients had type III BA, including one with the biliary atresia-splenic malformation syndrome; two had type II BA; and one had type I BA. Postoperatively, the infants were followed for a median of 2 years (range, 6 months to 11 years). All infants successfully cleared their jaundice.

Conclusions: Improved techniques in routine antenatal ultrasonography can allow early recognition of BCM. This study suggests that BCM noted antenatally may represent early presentation of both biliary atresia-splenic malformation and nonsyndromic BA. (J Pediatr 2004;144:43–6)

Билиарная атрезия (атрезия желчных путей) – одна из наиболее распространенных причин возникновения неонатального холестаза и развития хронических заболеваний печени, очень часто являющаяся прямым показанием к трансплантации этого органа в детском возрасте [1]. Частота возникновения атрезии желчных путей во всем мире составляет примерно один случай на 14 000 родившихся детей. Причина билиарной атрезии (БА) четко не определена, но в большинстве случаев можно думать о вторичности перинатальных повреждений билиарного дерева, приводящих

к полной облитерации просвета внепеченочных желчевыводящих путей и к прогрессирующему воспалению во внутрипеченочных протоках у предрасположенных к этому детей [2, 3]. Повреждение печеночной ткани может прогрессировать, несмотря даже на восстановление желчного дренажа после проведения корригирующего оперативного вмешательства.

В 10–20% случаев билиарной атрезии сопутствуют другие врожденные аномалии, такие как аспления и полиспления, полное или частичное обратное расположение органов, преджелудочное положение воротной вены, отсутствие верхней полой вены и врожденные пороки сердца [4]. Для характеристики этой подгруппы сочетанных аномалий развития был введен термин билиарноатрезивная-селезеночная мальформация (БАСМ-синдром), которая определяется как эмбриональная (или врожденная) патология, а не пери-

Для корреспонденции:

Dr. Rupert Hinds, MBBS, MRCP, MRCPC, The Department of Child Health, King's College Hospital, Denmark Hill, London, United Kingdom
E-mail: ruperthinds@hotmail.com

Copyright © 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

натальная (или приобретенная), поскольку считается, что в ее основе лежат нарушения эмбриогенеза желчных путей [2, 4]. Практика проведения антенатальной ультразвуковой эхографии (УЗИ) между 19 и 23 нед с целью как можно более раннего распознавания аномалий развития была введена в Великобритании в начале 1990-х гг. Эта методика позволяет уже антенатально выявлять анатомические нарушения, включая билиарные кистозные мальформации (БKM), и помогает своевременно диагностировать кисты желчных протоков [5]. Вместе с тем в последнее время мы обратили внимание на то, что у некоторых младенцев, которым в нашем центре был поставлен диагноз билиарной атрезии, свойственные ей симптомы отмечались еще при проведении антенатального УЗИ.

Целью настоящего исследования было определение распространенности антенатальных проявлений БА и сочетанных с ней аномалий развития, а также анализ краткосрочных результатов лечения и картины развития этой патологии у новорожденных.

Пациенты и методы

Клиника Королевского колледжа – самый большой и хорошо оснащенный в Великобритании специализированный центр для лечения детей с заболеваниями печени. За последние 25 лет билиарная атрезия диагностировалась более чем у 500 новорожденных. С целью выявления детей с антенатальными БKM нами была проанализирована база данных клиники между 1991 и 2002 гг., поскольку именно в этот период в стране получила развитие практика применения антенатальной ультразвуковой диагностики. Изучались истории болезни детей, у которых в этой клинике либо в каком-либо другом лечебном учреждении при проведении антенатального УЗИ между 19 и 23 нед диагностировались БKM. В тех случаях, когда в больнице антенатальное УЗИ не проводилось, заключения о сканировании матерей запрашивались из других учреждений и анализировались. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни грудных детей. Проверялось наличие в анамнезе признаков воздействия на организм матери потенциально тератогенных микроорганизмов, оценивались данные вирусологических исследований беременных женщин во время их первого посещения врача. При анализе историй болезней матерей обращалось внимание на прием ими медикаментов, способных нарушить нормальное развитие плода. С помощью УЗИ брюшной полости и рентгенографии грудной клетки, а также данных лапаротомии определялось наличие других пороков развития. Диагноз БА ставился на основании чрескожной биопсии печени (проведенной всем детям), а затем подтверждался на лапаротомии и при гистологическом исследовании пунктата печеночной ткани. В зависимости от места обструкции БА была подразделена на три типа: I тип – непроходимость на уровне общего желчного протока, II тип – на уровне общего печеночного протока, III тип – обтурация на уровне ворот печени. В описываемую группу наблюдения включены 2 младенца, о которых сообщалось ранее: 1 – с БА I типа и 1 – с БА II типа [5]. Оценка результатов лечения проводилась на основании клинических и биохимических показателей, полученных в ходе последующего наблюдения за больными.

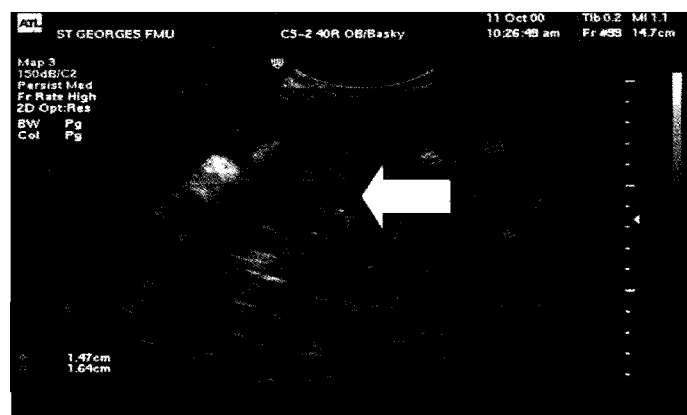


Рисунок. Антенатальная сонограмма плода (пациент №4) в 34 недели беременности, стрелка указывает на БKM.

Результаты исследования

За весь период исследования, диагноз БА был установлен у 194 пациентов. При антенатальном УЗИ (см. рисунок) внутрибрюшинные кистозные образования были выявлены у 9 новорожденных (4,6% от общего числа). У всех этих детей (6 девочек и 3 мальчика), родившихся после 37 нед беременности, наблюдалась продолжительная конъюгационная гипербилирубинемия. Средний возраст, при котором дети направлялись на обследование, составил 4 нед (с разбросом 1–14 нед). Ни у одной матери не было отмечено положительной серологической реакции на присутствие известных тератогенных вирусов. Не было также выявлено и фактов использования медикаментов, способных оказать отрицательное воздействие на плод.

У двух пациентов БА не была распознана вовремя, и они были ошибочно прооперированы по поводу подозрения на кисту желчного протока. Одному из них была выполнена гепатикоеюностомия, а другому – портогастростомия, однако ни одно из этих вмешательств не уменьшило выраженность желтухи. Всем 9 детям до хирургического вмешательства была проведена чрескожная биопсия печени. При гистологическом исследовании у всех пациентов были обнаружены характерные признаки обструкции общего желчного протока, проявлявшиеся в расширении портальных каналов, а также в сопутствующих воспалительных и пролиферативных изменениях. Средний возраст, в котором проводилось окончательное корригирующее оперативное вмешательство (в семи случаях – портоэнтеростомия по Касаи, а в двух – ревизия гепатикоеюностомии), составил 5 нед (с индивидуальным разбросом 2–16 нед). При лапаротомии у 6 пациентов была обнаружена БА I типа (у одного из них с БАСМ-синдромом – полиспления, преудоденальное положение портальной вены, недоразвитие нижней полой вены) у двоих – II типа, а у одного – III типа. У всех младенцев после проведенной операции желтуха исчезла в течение первых 6 мес жизни. Дети наблюдались в среднем до двух лет (от 0,5 до 11 лет). Ребенку с БАСМ-синдромом после развития печеночно-легочного синдрома была успешно проведена трансплантация печени. На момент последнего поликлинического осмотра повторной желтухи у остальных 8 детей не отмечалось.

Обсуждение

Причины БА до сих пор не известны [2]. Общепринято считать, что существуют два ее типа: эмбриональный (врожденный, синдромный) и перинатальный (приобретенный, несиндромный) [3]. Данное исследование, в котором представлено наибольшее (на сегодняшний день) число пациентов с антенатальными проявлениями БА, демонстрирует, что обе формы – несиндромная и синдромная (БАСМ-синдром) – могут присутствовать до рождения ребенка.

Диагностировать пороки развития желчных путей антенатально – не просто [6]. К тому же, гистологически отличить БА от обструктивной кисты желчного протока также весьма затруднительно [5, 7]. В наше исследование вошли два ребенка (один – с I типом БА и один – с III типом), которые уже были описаны в прошлой статье о 13 случаях антенатальной диагностики внутрибрюшных кистозных мальформаций [5]. Тогда при проведении антенатального УЗИ диагноз кисты желчного протока был заподозрен только у 15% детей. Среди других предполагаемых диагнозов фигурировали кисты яичника и атрезия двенадцатиперстной кишки. Примечательно, что при постнатальном УЗИ кисты желчного протока были обнаружены у всех обследованных детей.

Кистозные изменения при БА достаточно хорошо различимы, хотя и являются довольно редкой находкой (5%) [8]. Она может располагаться вблизи от места обструкции (I или II тип БА) и быть заполненной желчью или же находиться в дистальном отделе внепеченочного протока (III тип БА) и содержать прозрачную жидкость или слизь. Возможно, в последнем случае происходит лишь частичная облитерация, а некоторое количество продуцируемой в просвет протока слизи может накапливаться и формировать кисту.

Макроскопически, в зависимости от уровня расположения обструкции, различают три типа БА. В большинстве описанных ранее случаев пренатального диагностирования БА выявлялся I тип с расширенным общим желчным протоком, содержащим желчь [7]. В недавно опубликованной нами работе описываются 5 случаев порока развития желчных путей, среди которых был один ребенок с III типом БА, выявленной антенатально [5]. По данным японских врачей, у трех пациентов при антенатальном обследовании которых в 22–24 нед предполагалось нарушение развития желчных путей, постнатально был установлен диагноз БА III типа [9]. В нашем исследовании представлены все три макроскопических типа БА. Только у одного ребенка с сочетанными аномалиями развития была выявлена БА III типа.

Существует тесная взаимосвязь между развитием сосудистой и желчевыводящей системы печени [10]. Нормальное образование протоковых пластин необходимо для формирования сосудистого русла. Позднее по ветвям печеночной артерии происходит проникновение желчных протоков в портальную мезенхиму. Сбои в этом комплексном взаимодействии потенциально могут привести к появлению неполноценных желчных протоков или протоков, в большей степени подверженных вторичным повреждениям. Для объяснения причин нарушения эмбриогенеза желчных путей были предложены разнообразные модели [11]. На начальных стадиях развития гепатобласты, которые постепенно преобразуются в гепатоциты, формируют одинарный слой печеночного эпите-

лия – протоковую пластину. Из этого образования в итоге возникают тубулярные структуры, распознаваемые в постнатальном периоде как желчные протоки. Нарушение нормального развития этой системы приводит к так называемой мальформации протоковых пластин (МПП), которая включает в себя синдром Алажилля, врожденный фиброз печени, болезнь Кароли и синдром Кароли [10, 11]. Хотя атрезия желчных путей принято расценивать как воспалительное состояние, гистологические различия между БА и МПП не всегда легко установить. Среди обследованных нами больных, характерных гистологических признаков МПП не было выявлено ни у одного пациента. Антенатальное выявление признаков повреждения печени у больных с сопутствующими аномалиями и без таковых в нашем исследовании исключало гипотетическую возможность наличия перинатальных или ранних постнатальных нарушений у этих больных.

Клиническое наблюдение некоторых случаев БА, сочетанных с нарушениями расположения органов (*situs viscerum inversus*, дэкстрокардия), позволило предположить, что спектр нарушений, наблюдаемый при синдромной БА, может быть вызван аномальным воздействием гена, детерминирующего расположение органов брюшной полости и грудной клетки. Модель мыши *lpr*, когда сочетаются *situs inversus* и нарушение развития желчевыводящей системы, предполагает гомологию с синдромной БА [12]. Однако генетических нарушений, способных стать причиной подобного фенотипа у человека, до сих пор выявить не удалось. И в наших наблюдениях ни у одного ребенка, включая пациента с БАСМ-синдромом, дефектов расположения органов обнаружено не было.

Как уже отмечалось в предыдущих исследованиях, современные методики антенатального УЗИ позволяют диагностировать БКМ на ранних этапах [5, 6, 9]. В идеале это ускоряет поступление больного в специализированный гепатобилиарный центр и позволяет раньше провести оперативное лечение, поскольку для младенцев с БА своевременность и качество операции в значительной степени определяют исход заболевания [13–15]. При постнатальном обследовании этих больных в первую очередь следует использовать неинвазивные методы диагностики: ультразвуковое исследование и магнито-резонансную холангиографию [16]. В зависимости от их результатов и квалификации персонала до проведения диагностической лапаротомии, которая позволяет окончательно выбрать правильную хирургическую тактику, могут быть использованы и другие методы обследования, способные помочь диагностики БА: биопсия печени, чрескожная чреспеченочная холангиография или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Несмотря на то, что в нашем наблюдении среднее время до проведения операции составило 5 нед и уменьшилось по сравнению с данными предыдущего исследования (56 дней), этот срок не выглядит значительно сокращенным вследствие антенатальной диагностики заболевания [8]. Это предполагает необходимость улучшения взаимодействия между медицинскими центрами, занимающимися проблемами плода, и специализированными детскими центрами по лечению заболеваний печени и гепатобилиарной системы.

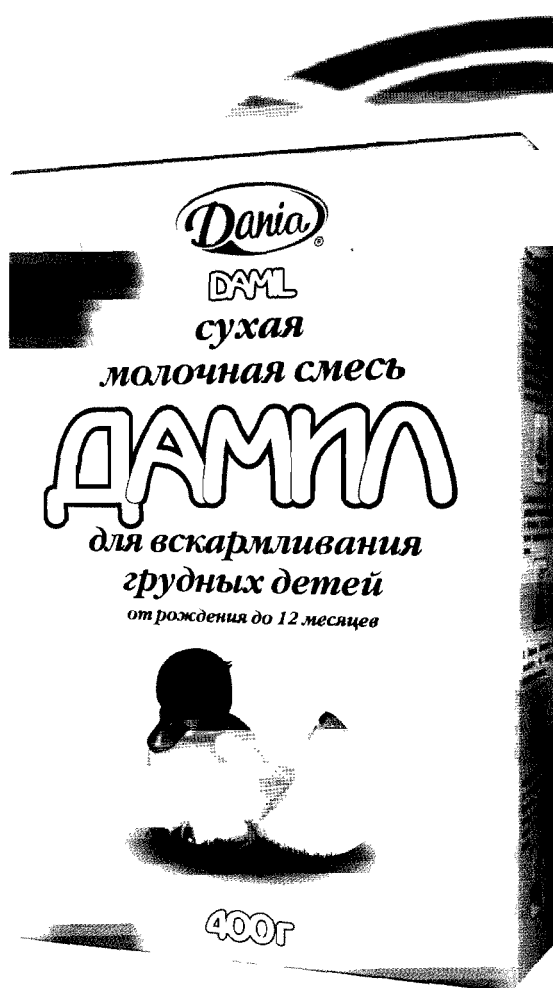
В ходе исследования мы получили великолепный среднесрочный результат лечения, проявившийся в исчезновении желтухи у всех детей с БА и антенатально обнаруженными

БКМ. Хотя это может оказаться иллюзорным эффектом небольшой выборки, возможно, что антенатальные проявления БА в действительности могут представлять собой симптомы другого заболевания, а не того, которое диагностируется после рождения.

Результаты исследования позволяют говорить о том, что комбинированные и некомбинированные аномалии развития у небольших подгрупп детей с БА могут существовать уже в антенатальном периоде. Возможно, совершенствование техники антенатальной диагностики и продолжение исследования синдромных форм билиарной атрезии окажутся теми путеводными нитями, которые приведут нас к разгадке причины этого сложного заболевания.

Литература

1. Baker A., Hadzic N., Dhawan A., Mieli-Vergani G. Biliary atresia. *Recent Adv Pediatr* 1998; 16: 25–40.
2. Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H., et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. *Hepatology* 1996; 23: 1682–92.
3. Fischler B., Haglund B., Hjern A. A population based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiological risk factors of biliary atresia. *J Pediatr* 2002; 141: 217–22.
4. Davenport M., Savage M., Mowat A.P., Howard E.R. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiological and prognostic subgroup. *Surgery* 1993; 113: 662–8.
5. Redkar R., Davenport M., Howard E.R. Antenatal diagnosis of congenital anomalies of the biliary tract. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 700–4.
6. Casaccia G., Bilancioni A., Nahom A., et al. The anomalies of biliary tree in the fetus: is it possible to make a more specific prenatal diagnosis? *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1191–4.
7. Tsuchida Y., Kawarasaki H., Iwanka T., et al. Antenatal diagnosis of biliary atresia (type I cyst) at 19 weeks' gestation: differential diagnosis and etiological implications. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 697–9.
8. Davenport M., Kerkar N., Mieli-Vergani G., et al. Biliary atresia: the King's college hospital experience (1974–1995). *J Pediatr Surg* 1997; 32: 479–85.
9. Hasegawa T., Sasaki T., Kimura T., et al. Prenatal ultrasonographic appearance of type IIIb (uncorrectable type with cystic dilatation) biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 425–8.
10. Libbrecht L., Cassiman D., Desmet V., Roskams T. The correlation between portal myofibroblasts and the development of intrahepatic bile ducts and arterial branches in human liver. *Liver* 2002; 22: 252–8.
11. Desmet V.J. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variation on the theme of ductal plate malformation. *Hepatology* 1992; 16: 1069–83.
12. Mazzotti M.V., Willis L.K., Heuckeroth R.O., et al. Anomalous development of the hepatobiliary system in the *Inv* mouse. *Hepatology* 1999; 30: 372–8.
13. Mackenzie T.C., Howell L.J., Flake A.W., Adzick N.S. The management of prenatally diagnosed choledochal cysts. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1241–3.
14. McKiernan P.J., Baker A.J., Kelly D.A. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; 355: 25–9.
15. Mieli-Vergani G., Howard E.R., Portmann B., Mowat A.P. Late referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; i: 421–3.
16. Han S.J., Kim M.J., Han A., et al. Magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 599–604.



Товар сертифицирован

Сухая молочная смесь

ДАМЛ

для вскармливания грудных детей от рождения до 12 месяцев

- Соотношение сыровоточных белков и казеина 60 : 40, как и в грудном молоке
- 100% содержание растительных жиров по спектру максимально приближено к жировому составу материнского молока, что обеспечивает легкое пищеварение и всасывание, максимально снижает риск запоров
- Оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот линолевой и α -линоленовой обеспечивает правильную дифференцировку клеток головного мозга, что в дальнейшем обусловит интеллектуальные способности ребенка
- Таурин обеспечивает полноценное развитие тканей ЦНС, формирование сетчатки глаза, усвоение жиров
- Селен является естественным антиоксидантом, а также необходим для формирования сердечной мышцы, скелетных мышц и хрящевой ткани
- Оптимальное соотношение железа и аскорбиновой кислоты обеспечивает эффективное его усвоение, что является фактором профилактики анемии
- Обогащение йодом способствует профилактике йоддефицитных состояний, особенно в районах с пониженным содержанием йода в воде
- Новейшая технология агломерирования порошка обеспечивает исключительно высокую растворимость смеси

Телефон горячей линии: (095) 903-9050