

Возрастная динамика клинико-лабораторных проявлений билиарной атрезии у детей

А.В. Дегтярева, Н.В. Куликова, А.Ю. Разумовский, М.И. Пыков, А.А. Пучкова, Н.Г. Ускова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.И. Филатова; Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Age-specific time course of changes in the clinical and laboratory manifestations of biliary atresia in children

A.V. Degtyareva, N.V. Kulikova, A.Yu. Razumovsky, M.I. Pykov, A.A. Puchkova, N.G. Uskova

V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology; Moscow; N.I. Filatov Children's Clinical Hospital Thirteen, Moscow; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Цель работы: изучение клинико-лабораторных проявлений билиарной атрезии у детей в разные возрастные периоды. Обследованы 70 детей в возрасте от 10 дней до 6,5 мес с билиарной атрезией. Анализировались анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные проявления заболевания. Большинство детей родились доношенными с антропометрическими показателями, соответствующими норме. Желтуха появилась на 2—4-е сутки жизни, у 52% больных отмечался «светлый промежуток» в течении желтухи. Наиболее ранним клиническим признаком болезни был обесцвеченный стул, появлению которого в большинстве случаев (94%) предшествовало отхождение мекония. Характерным для всех детей явилось отсутствие гепатомегалии при рождении с последующим постепенным увеличением размеров печени к концу 1-го месяца жизни. Клинико-лабораторные проявления холестаза и показатели трансаминаз нарастали у детей после 1 мес жизни. К этому возрасту у 5 (7%) больных манифестировал геморрагический синдром. Показатели синтетической функции печени оставались в норме до 3,5—4 мес жизни. По данным ультразвукового исследования отмечалась визуализация желчного пузыря в виде «тяжа» (77%) или отсутствие его визуализации (23%). Без хирургического лечения уже к 5—6 мес жизни появлялись признаки формирования билиарного цирроза.

Ключевые слова: дети, новорожденные, ранний возраст, билиарная атрезия, синдром холестаза, билиарный цирроз.

Objective: to study the clinical and laboratory manifestations of biliary atresia in children in different age periods. Seventy children aged 10 days to 6,5 months with biliary atresia were examined. The anamnestic, clinical, laboratory, and instrumental manifestations of the disease were analyzed. Most children were born full-term with anthropometric indicators that corresponded to the normal values. Jaundice appeared on 2—4 days of life; 52% were noted to have a lucid interval during jaundice. The earliest clinical sign of the disease was colorless stool that was preceded by meconium in most cases (94%). All the babies had no hepatomegaly at birth, followed by a gradual increase in liver sizes by the end of the first month of life. The clinical and laboratory manifestations of cholestasis and the values of transaminases were on the rise in the infants after 1 month of age. At this age, 5 (7%) patients displayed hemorrhagic syndrome. The indicators of liver synthetic function remained normal up to 3,5—4 months. Ultrasound study visualized the gallbladder as a strand (77%) or did not (23%). Without surgical treatment, the signs of developed biliary cirrhosis emerged just at 5—6 months of life.

Key words: children, neonatal infants, early age, biliary atresia, cholestatic syndrome, biliary cirrhosis.

© Коллектив авторов, 2013

Ros Vestn Perinatol Pediat 2013; 2:17–23

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., рук. научно-консультативного педиатрического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН им. ак. В.И. Кулакова 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Пучкова Анна Александровна — к.м.н., врач-педиатр этого отделения Разумовский Александр Юрьевич — д.м.н., проф. зав. кафедрой детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова

103001 Москва, ул. Садовая Кудринская, д. 15

Куликова Надежда Владимировна — врач-хирург этого отделения

Пыков Михаил Иванович — д.м.н. проф., зав. кафедрой лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академии последипломного образования

123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Ускова Наталья Геннадьевна — асп. каф., врач-хирург отделения хирургии детей и подростков Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева

У новорожденных и детей первых месяцев жизни билиарная атрезия занимает ведущее место в структуре заболеваний печени и желчных протоков [1]. Впервые билиарная атрезия была описана более века назад, однако и в настоящее время вопросы ее своевременной диагностики вызывают трудности. Вместе с тем эффективность хирургического лечения зависит от возраста больного, что определяет исключительную важность ранней диагностики [1, 2]. Нет ни одного метода исследования, на основании которого может быть верифицирован диагноз. Билиарная атрезия устанавливается на основании характерных клинико-лабораторных проявлений, которые меняются в зависимости от возраста ребенка, а также при исключении других заболеваний гепатобилиарной системы.

Цель работы: изучение клинико-лабораторных проявлений билиарной атрезии в разные возрастные периоды.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено динамическое обследование 70 детей в возрасте от 10 дней до 6,5 мес, находившихся под наблюдением в период с 2005 по 2011 г. В исследование включены дети до момента проведения им хирургического лечения. В зависимости от возраста все пациенты разделены на 6 групп (см. таблицу). Учитывая динамическое обследование пациентов, предполагающее повторение основных исследований, некоторые пациенты — 57 (82%) детей были включены одновременно в две группы и больше, в связи с чем общее число исследований превышает исходное количество детей.

Анализировались анамнестические сведения, включающие состояние ребенка и антропометрические данные при рождении, в динамике оценивались показатели массы и длины тела, цвет кожных покровов, размеры печени, селезенки, цвет стула и мочи. Исследовались биохимические маркеры холестаза (прямая фракция билирубина, γ -глутаминтрансфераза, щелочная фосфатаза, холестерин, β -липопротеиды), синдрома цитолиза (аланинаминовая и аспартатаминовая трансаминазы), показатели, отражающие синтетическую функцию печени (альбумин, холинэстераза, фибриноген, протромбиновый индекс). Портальная гипертензия оценивалась на основании размеров селезенки, показателей портального кровотока и наличия свободной жидкости в брюшной полости при ультразвуковом исследовании. При выявлении вышеуказанных изменений выполнялась фиброгастродуоденоскопия с целью выявления варикозного расширения вен пищевода.

Проводилось сравнение клинических и лабораторных признаков болезни в различные возрастные периоды с помощью программы для персонального компьютера, позволяющей осуществлять сравнение организованных пользователем групп данных с использованием статистического непараметрического критерия, не зависящего от характера распределения, — точного метода Фишера, а также t -критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство наблюдавшихся детей — 63 (90%) родились доношенными: масса тела при рождении

3229 ± 508 г, длина тела $50,7 \pm 2,7$ см, окружность головы $34 \pm 1,4$ см, окружность груди $33,8 \pm 1,6$ см. Состояние при рождении у 96% детей расценивалось как удовлетворительное. Ранний неонатальный период протекал физиологично, лечебных процедур не проводилось, в возрасте 3–9 сут жизни все дети были выписаны из родильного дома домой. Только у 2 детей состояние при рождении расценивалось как среднетяжелое, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла 6–7 баллов, на 5-й минуте жизни — 7–8 баллов. Тяжесть состояния была обусловлена недостаточностью мозгового кровообращения и сердечно-легочными нарушениями легкой степени на фоне респираторного дистресс-синдрома.

У всех детей со 2-х по 4-е сутки жизни появилась желтуха. У 36 (52%) детей отмечалось развитие «светлого промежутка» в течении желтухи — уменьшение интенсивности кожных проявлений к концу 1–2-й недели и затем постепенное нарастание к концу 1 мес. Ахолия стула впервые отмечена в течение первых нескольких дней жизни у 44 (63%) детей, у 26 (37%) сроки появления обесцвеченного стула точно установить не удалось. При этом следует отметить, что эквивалентом белого стула у детей, получавших искусственные смеси, были различные оттенки серого цвета. У большинства (94%) детей при рождении отмечалось отхождение мекония. Размеры печени при рождении (ниже реберной дуги по срединно-ключичной линии) известны у 22 (31%) детей. У всех они были в пределах нормативных значений ($1,0 \pm 0,5$ см).

С целью оценки гипербилирубинемии в раннем неонатальном периоде биохимическое исследование крови проведено 11 детям. У всех отмечалось повышение уровня общего (в среднем 245 ± 48 мкмоль/л) и прямого (в среднем 98 ± 35 мкмоль/л) билирубина, активность трансаминаз была в пределах нормы. Другие показатели не исследовались.

При оценке антропометрических данных в зависимости от возраста дефицит массы тела больше 10% обнаружен у 2 (13%) детей до 2 нед жизни. В возрасте $1,0 \pm 0,5$ мес дефицит массы выявлен также у 2 (13%) детей, которые находились на грудном вскармливании. При оценке массы тела у детей $2,0 \pm 0,5$ мес жизни дефицит обнаружен у 13 (67%) детей, находившихся на грудном вскармливании. У 6 пациентов,

Таблица. Количество детей и проведенных исследований в группах в зависимости от возраста

Группа	Возраст, мес	Число детей	Количество исследований
1-я	До 0,5	16	21
2-я	$1,0 \pm 0,5$	15	27
3-я	$2,0 \pm 0,5$	19	29
4-я	$3,0 \pm 0,5$	17	21
5-я	$4,0 \pm 0,5$	14	18
6-я	$5 \pm 0,5$ и старше	15	21

питание которых включало искусственные заменители грудного молока и, в том числе, лечебные смеси с частичным гидролизом белка и/или содержащие среднецепочечные триглицериды (5 детей), показатели физического развития были в пределах нормы. В возрасте $3,0 \pm 0,5$ мес дефицит массы установлен у 7 (38%) детей, в $4,0 \pm 0,5$ мес жизни — у 8 (73%) и в возрасте $5,0 \pm 0,5$ мес и старше — у 8 (53,3%). Степень выраженности дефицита массы тела была минимальной ($10,5 \pm 0,6$) у детей первых 2 нед жизни, наиболее выраженной ($16,0 \pm 4,0$) у больных старше 5 мес. Вместе с тем статистически достоверных различий не выявлено. У всех детей длина тела соответствовала возрасту.

При осмотре у всех больных отмечалась иктеричность с зеленоватым оттенком кожных покровов и склер, которая варьировала от 2-й до 5-й степени. Наибольшая степень выраженности желтухи была у больных в возрасте $5,0 \pm 0,5$ мес и старше.

Обесцвеченный стул выявлен у всех детей. У детей, находящихся на грудном вскармливании, цвет стула был белым, а у больных, получавших искусственные заменители грудного молока, отмечались разные оттенки серого — от светлого до темного. Насыщенно желтый цвет мочи отмечался у всех пациентов.

Увеличение размеров печени по срединно-ключичной линии до 2,5 см выявлено только у 3 (20%) детей в возрасте до 2 нед, тогда как у 13 детей размеры печени были в пределах нормы. В возрасте $1,0 \pm 0,5$ мес увеличение размеров печени отмечалось у 14 (93%) детей, в среднем до $2,9 \pm 0,8$ см из-под края реберной дуги, тогда как у 1 (7%) ребенка размеры были в пределах возрастной нормы. У всех детей более старшего возраста размеры печени были увеличены (рис. 1).

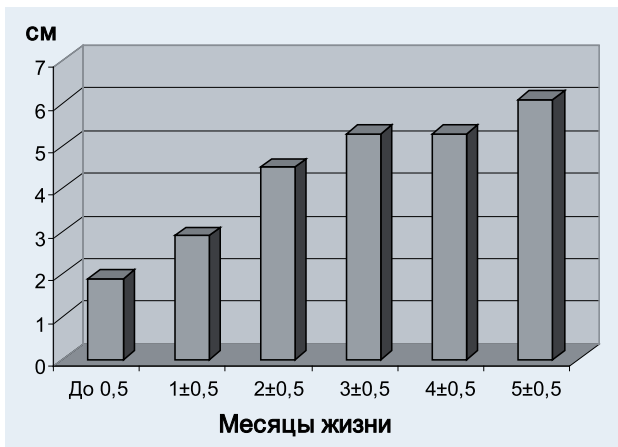


Рис. 1. Увеличение размеров печени у детей с билиарной атрезией в зависимости от возраста.

Размеры печени у детей до 2 нед жизни достоверно были меньше по сравнению с таковыми у больных старше 2 мес ($p < 0,05$). У детей $1,0 \pm 0,5$ мес жизни увеличение печени было достоверно меньше, чем у боль-

ных старше $3,0 \pm 0,5$ мес ($p < 0,05$). Увеличение размеров селезенки выявлено у 1 (6%) ребенка до 2 нед жизни, у 2 (13%) детей в возрасте $1,0 \pm 0,5$ мес, у 6 (29%) детей $2,0 \pm 0,5$ мес жизни, у 14 (82%) детей $3,0 \pm 0,5$ мес жизни, у всех больных $4,0 \pm 0,5$ и $5,0 \pm 0,5$ мес жизни.

У всех обследованных детей отмечалось повышение уровня билирубина за счет прямой фракции, показатели которой достоверно не различались в представленных группах (рис. 2). Активность фермента γ -глутаминтрансферазы в сыворотке крови была повышена у всех детей (рис. 3). Максимальный уровень фермента выявлен у больных в возрасте $1,0 \pm 0,5$ и $2,0 \pm 0,5$ мес — повышение в среднем в 13,4 и 13,7 раза выше нормы. Эти показатели достоверно отличались от таковых у пациентов до 2 нед жизни (в среднем 2,4 нормы) и у детей старше $5,0 \pm 0,5$ мес (в среднем 6,5 нормы) ($p < 0,05$). У детей в возрасте $3,0 \pm 0,5$ мес (в среднем 11,8 нормы) и $4,0 \pm 0,5$ мес (12,6 нормы) активность данного фермента была значительно выше, чем у детей до 2 нед жизни ($p < 0,05$), а также выше по сравнению с детьми в возрасте $5,0 \pm 0,5$ мес. Однако в последнем случае статистически достоверного различия не выявлено.

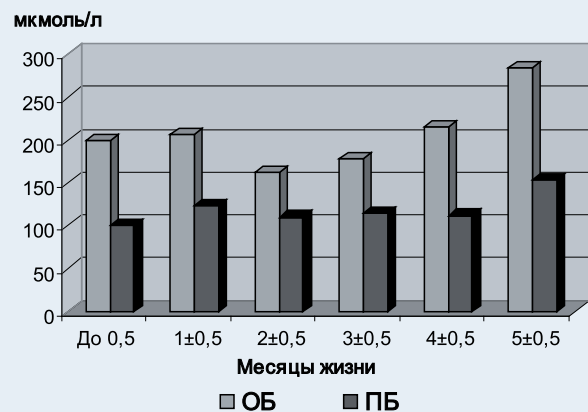


Рис. 2. Показатели общего (ОБ) и прямого (ПБ) билирубина в разных возрастных группах.

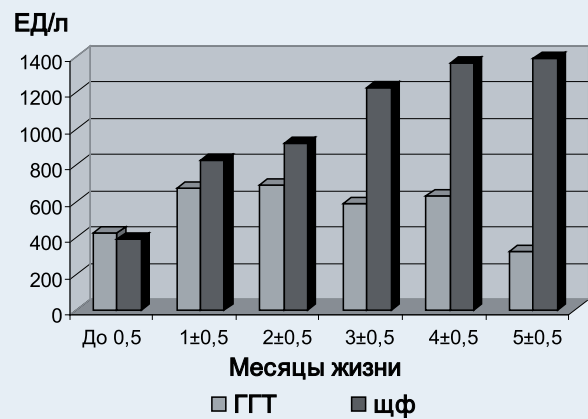


Рис. 3. Показатели активности γ -глутаминтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в разных возрастных группах.

Активность щелочной фосфатазы была у всех детей до 2 нед жизни в пределах возрастной нормы. Повышение активности данного фермента отмечено у 24 из 27 детей 1,0±0,5 мес жизни, у 5 из 29 — у детей 2,0±0,5 мес жизни, у 20 из 21 ребенка 3,0±0,5 мес жизни и у всех больных 4,0±0,5 и 5,0±0,5 мес жизни. Повышение уровня холестерина и β-липопротеидов было минимально выражено у детей до 2 нед жизни (4,6±1,5 ммоль/л и 4,9±0,1 г/л соответственно), однако достоверного различия между группами не выявлено.

У большинства детей до 2 нед жизни показатели аланинаминной (АЛТ) и аспартатаминовой (АСТ) трансаминаз были в пределах нормы (в 18/21 и 11/21 пробах соответственно), у остальных выявлено повышение активности АЛТ в 1,3 раза и АСТ в 2 раза (рис. 4). В возрасте 1,0±0,5 мес у большинства детей отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ (в 3,2 раза в 24/27 и в 4,6 раза в 26/27 пробах соответственно). В возрасте 2,0±0,5 и 3,0±0,5 мес у всех детей была повышена активность трансаминаз в 4,4 и 6,2 раза соответственно. Отношение АЛТ/АСТ в среднем составляло 0,7. В возрасте 4,0±0,5 мес эти показатели нарастали: АЛТ в среднем в 8,2 раза и АСТ — в 10,7 раза. Отношение АЛТ/АСТ в среднем составляло 0,8. В возрасте 5,0±0,5 мес и старше активность АЛТ в среднем была повышена в 5 раз, активность АСТ — в 6,9 раза. Отношение АЛТ/АСТ составляло 0,69.

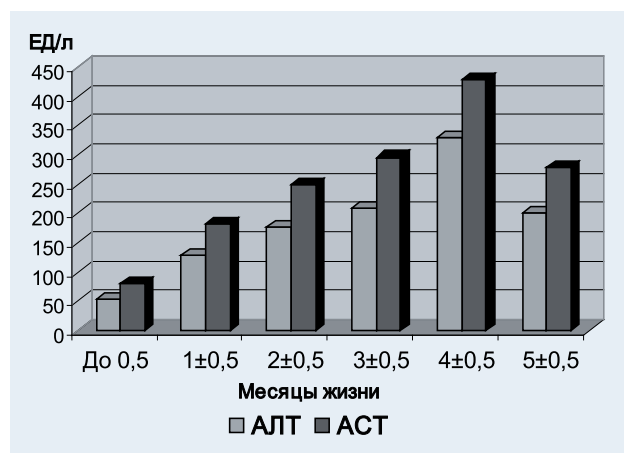


Рис. 4. Показатели активности аланинаминной (АЛТ) и аспартатаминовой (АСТ) трансаминаз в разных возрастных группах.

Достоверно различалась активность трансаминаз у детей до 2 нед жизни по сравнению с детьми 2,0±0,5, 3,0±0,5, 5,0±0,5 мес жизни ($p<0,05$) и 4,0±0,5 мес жизни ($p<0,001$). Данные показатели у детей 1,0±0,5 мес жизни были достоверно ниже, чем у больных 3,0±0,5 и 4,0±0,5 мес жизни ($p<0,05$). Максимальное повышение активности трансаминаз отмечалось у больных в возрасте 5,0±0,5 мес и старше.

Во всех возрастных группах при исследовании ко-

прологии выявлено большое количество жирных кислот и нейтрального жира в кале. В липидограмме кала у всех детей были повышены показатели общих липидов, преимущественно за счет жирных кислот, ди- и триглицеридов в среднем в 7,5–10 раз. Достоверных различий в уровне липидов кала нами не выявлено.

Показатели, отражающие синтетическую функцию печени (альбумин, фибриноген, холинэстераза), у всех детей до 3,5 мес жизни были в пределах нормы. Впервые снижение отдельных показателей отмечено у детей в возрасте 4,0±0,5 мес: у 2 (13%) — умеренное снижение уровня альбумина, у 6 (40%) — снижение содержания холинэстеразы. В возрасте 5,0±0,5 мес наблюдалось более выраженное снижение этих показателей: альбумина — в 11 (53%) исследованиях, холинэстеразы — в 20 (97%). В 3 (16%) исследованиях отмечено снижение уровня фибриногена.

Снижение протромбинового индекса может быть вызвано не только расстройством синтетической функции печени, но и нарушением всасывания витамина К при отсутствии желчи в кишечнике. В нашем исследовании снижение протромбинового индекса, обусловленное нарушением всасывания витамина К, было у 4 (25%) детей в возрасте до 2 нед, у 11 (78%) детей 1,0±0,5 мес жизни (что привело к развитию внутричерепного кровоизлияния у 2 детей и кровотечению со слизистой желудочно-кишечного тракта у 3), у 8 (43%) детей 2,0±0,5 мес жизни, у 5 (31%) детей 3,0±0,5 мес жизни, у 4 (27%) детей 4,0±0,5 мес жизни. При приеме препарата витамина К (викасол в дозе 1 мг/кг в сутки) у пациентов отмечалась нормализация данного показателя. Это доказывает предполагаемый генез гипокоагуляции.

У 9 (63%) детей в возрасте 5,0±0,5 мес и старше протромбиновый индекс также был снижен, что в этой возрастной группе связано не только с нарушением всасывания витамина К, но и с расстройством синтетической функции печени. При введении викасола у этих пациентов отмечалось повышение данного показателя, однако его уровень оставался ниже нормальных значений. Кроме того, у них отмечалось снижение других показателей, отражающих синтетическую функцию печени.

При ультразвуковом исследовании у 16 (23%) детей желчный пузырь натошак в типичном месте не определялся. У 54 (77%) пациентов желчный пузырь определялся в виде «тяжа» (рис. 5), форма и размеры которого не менялись в зависимости от приема пищи и проведения желчегонной терапии урсодезоксихолевой кислотой (Урсофальк, суспензия в дозе 30 мг/кг в сутки).

У всех детей до 2-недельного возраста вертикальный размер правой доли и индекс I сегмента были в пределах нормы, у 3 из 16 детей отмечалось повышение эхогенности паренхимы. У большинства (у 9 из 15) детей 1,0±0,5 мес жизни наблюда-

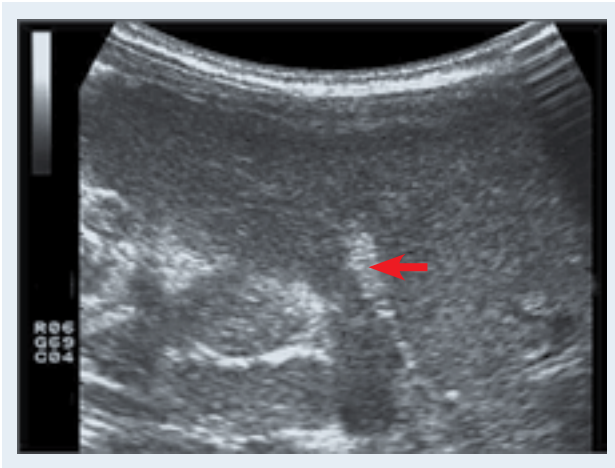


Рис. 5. Визуализация желчного пузыря натошак в виде «тяжа».

лось увеличение вертикального размера правой доли, тогда как индекс I сегмента превышал норму только в 2 исследованиях. В 40% случаев выявлено повышение эхогенности паренхимы. У всех детей $2,0 \pm 0,5$ и $3,0 \pm 0,5$ мес жизни отмечалось увеличение вертикального размера правой доли, тогда как индекс I сегмента превышал норму в 50% случаев. В большинстве случаев было выявлено повышение эхогенности паренхимы.

У всех детей старше 3,5 мес отмечалось увеличение вертикального размера правой доли и индекса I сегмента. В большинстве случаев — у 13 из 14 детей $4,0 \pm 0,5$ мес жизни и у всех детей старше 4,5 мес наблюдалось повышение эхогенности паренхимы. При доплерометрическом исследовании у всех детей в возрасте до 3,5 мес размеры портальной и селезеночной вен, а также скорость и направление кровотока соответствовали возрасту. В 4 из 14 исследований у детей $4,0 \pm 0,5$ мес жизни отмечалось увеличение скорости кровотока и дыхательный реверс. Умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости было выявлено у 1 больного. У всех детей старше 4,5 мес размеры портальной и селезеночной вен были изменены. Увеличение скорости кровотока и дыхательный реверс отмечены во всех исследованиях. Свободная жидкость в брюшной полости выявлена у всех детей старше 4,5 мес и варьировала от небольшого количества в латеральных отделах до значительного скопления. При фиброгастроуденоскопии у одного ребенка в возрасте $4,0 \pm 0,5$ мес и у большинства детей — у 13 (87%) старше 5 мес определялось варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности.

Гепатобилиарная сцинтиграфия с бромизидом проведена 27 (39%) детям. У всех обследованных пациентов отмечалось полное отсутствие поступления радиоизотопного вещества в кишку наряду с удовлетворительной накопительной и поглощательной функцией печени. Магнитно-резонансная томография,

выполненная 2 больным, показала отсутствие проходимости общего желчного протока.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении установлено, что отличительной особенностью детей с билиарной атрезией в раннем неонатальном периоде служит наличие обесцвеченного стула, появлению которого может предшествовать отхождение мекония. Предполагается, что билиарная атрезия является результатом инфекции, интоксикации или может быть вызвана другими патологическими факторами, оказывающими влияние на морфогенез при нормальной первоначальной закладке желчных протоков [3, 4]. Именно этим фактом объясняется наличие мекония после рождения ребенка. Другие показатели в большинстве случаев не позволяли заподозрить заболевание: дети, как правило, рождались доношенными с антропометрическими показателями, соответствующими физиологической норме, желтуха появлялась на 2–3-и сутки жизни, т.е. в обычные для физиологической желтухи сроки. Более чем у половины больных отмечался «светлый промежуток» в проявлении желтухи, т.е. ее купирование или уменьшение к концу 1–2-й недели жизни и затем постепенное нарастание к возрасту 1 мес. Мы считаем, что уменьшение интенсивности желтухи связано с купированием физиологической гипербилирубинемии в этот возрастной период. Характерным для билиарной атрезии является отсутствие гепатомегалии при рождении с последующим постепенным увеличением размеров печени к концу 1-го месяца жизни.

Полученные нами результаты не противоречат имеющимся в литературе данным [5, 6]. Известно, что циркуляция желчи плода осуществляется при участии плаценты и кишечника матери [4]. Лишь небольшое ее количество поступает в несформированные желчные протоки, вызывая воспалительную реакцию окружающих тканей. Именно поэтому наиболее яркая клиническая картина заболевания развивается уже после рождения, когда из процесса циркуляции желчи выключается материнский организм.

У всех детей наблюдалась желтуха, максимальная степень выраженности которой отмечалась в возрасте $5,0 \pm 0,5$ мес и старше. До 2 нед жизни размеры печени были в пределах нормы у большинства детей, в других возрастных группах ее размеры были увеличены. При этом степень увеличения была пропорциональна возрасту больных, что также объясняется преимущественно постнатальным повреждением печени у детей с билиарной атрезией. Во всех возрастных группах уровень общего билирубина был повышен за счет прямой фракции, причем в возрасте от 1 до 2,5 мес он был ниже по сравнению с таковым у детей до 2 нед жизни. У детей старше 2,5 мес уровень билирубина

постепенно повышался прямо пропорционально возрасту.

Показателем уровня фермента γ -глутамин-трансферазы, который был повышен во всех группах. В возрасте $2,0 \pm 0,5$ мес отмечен максимальный показатель, достоверно отличающийся от такового у детей моложе 1,5 мес и старше 5 мес. Мы считаем, что относительно невысокий уровень фермента у детей в возрасте до 1 мес жизни связан с минимальной степенью повреждения печени. В свою очередь у больных старше 5 мес снижение показателя является отражением формирующегося цирроза печени.

При морфологических исследованиях биоптата печени установлена прямая зависимость степени повреждения органа, в том числе пролиферации желчных протоков, признаков фиброза и холестаза, от возраста пациента [7]. Мы считаем, что динамика других клинических и лабораторных показателей также служит отражением прогрессирующего поражения печени с постепенным формированием цирроза в течение первых 4–5 мес жизни. У большинства детей в возрасте до 2 нед жизни активность трансаминаз была в пределах нормы, в остальных группах — повышена. Степень повышения активности ферментов была прямо пропорциональна возрасту, за исключением детей старше 5 мес, у которых отмечались более низкие величины, что также было обусловлено формированием билиарного цирроза. Показатели синтетической функции печени оставались в пределах нормы во всех группах за исключением детей старше 5 мес.

По данным ультразвукового исследования гепатомегалия отсутствовала у всех детей до 2-недельного возраста, у более старших сонографические признаки гепатомегалии были прямо пропорциональны возрасту ребенка. У 2 детей в возрасте $4,0 \pm 0,5$ мес и у большинства детей старше 5 мес были выявлены признаки портальной гипертензии (асцит, варикоз вен пищевода, нарушения портального кровотока, спленомегалия). Полученные нами результаты не противоречат имеющимся в литературе данным [8].

У всех детей независимо от возраста обнаружено значительное повышение содержания общих липидов в кале, преимущественно за счет жирных кислот и триглицеридов. Эти изменения отражают нарушение процессов переваривания и всасывания жиров, связанное с отсутствием желчи в кишечнике. Степень выраженности стеатореи зависела от вида вскармливания и не зависела от возраста больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что в большинстве (90%) случаев дети с билиарной атрезией рождались доношенными с антропометрическими показателями, соответствующими физиологической норме. У всех детей желтуха появлялась на 2–4-е сутки жизни, т.е. в обычные для физиологической желтухи сроки. Более чем у половины (52%) больных отмечался «светлый промежуток» в течении желтухи. Наиболее ранним клиническим признаком болезни был обесцвеченный стул, появлению которого у большинства (94%) пациентов предшествовало отхождение мекония. Характерным для всех детей явилось отсутствие гепатомегалии при рождении с последующим постепенным увеличением размеров печени к концу 1 мес жизни.

Клинико-лабораторные проявления холестаза были минимально выражены до 1 мес жизни и нарастали в дальнейшем. После 1 мес жизни наблюдалось отсроченное умеренное повышение активности трансаминаз, постепенно нарастающей в динамике. Показатели синтетической функции печени у всех больных оставались в норме до 3,5–4 мес жизни. К возрасту 1 мес жизни отмечалось развитие геморрагического синдрома (внутричерепное кровоизлияние — у 2 детей, кровотечения со слизистой желудочно-кишечного тракта — у 3), обусловленного дефицитом витамин К-зависимых факторов свертываемости крови.

Характерным признаком для больных всех групп явилось сочетание обесцвеченного стула и визуализации желчного пузыря в виде «тяжа» (77%) или отсутствия его визуализации (23%) по данным ультразвукового исследования натощак. При проведении терапии урсодезоксихолевой кислотой в течение 1–1,5 нед у всех детей стул оставался обесцвеченным, Ультразвуковая картина желчного пузыря не менялась.

Без хирургического лечения уже к 5–6 мес жизни появлялась портальная гипертензия, спленомегалия, снижение показателей, отражающих синтетическую функцию печени, и другие признаки, свидетельствующие о формировании билиарного цирроза. Полученные результаты показывают динамику клинических и лабораторных изменений у детей с билиарной атрезией, что имеет исключительно важное значение для своевременной диагностики заболевания, повышающей эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *De Bruyne R., Van Biervliet S., Vande Velde S. et al.* Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 3: 279—284.
2. *Haber B.A., Erlichman J., Loomes K.M.* Recent advances in biliary atresia: prospects for novel therapies. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 12: 1911—1924.
3. *Mack C.L., Sokol R.J.* Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005; 57: 5 Pt 2: 87R—94R.
4. *Seki Y., Matsushita M., Kimura A. et al.* Maternal and fetal circulation of unusual bile acids: a pilot study. *Pediatr Int* 2011; 53: 6: 1028—1033.
5. *Bassett M.D., Murray K.F.* Biliary atresia: recent progress. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 6: 720—729.
6. *Harpavat S., Finegold M.J., Karpen S.J.* Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. *Pediatrics* 2011; 128: e1428.
7. *Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Володин Н.Н и др.* Билиарная атрезия. М: ООО «4 ТЕ Арт» 2007; 40. (Muchina Y.G., Degtyareva A.V., Volodin N.N et al. Biliary atresia. Moscow: «4 TE Art» 2007; 40).
8. *Mittal V., Saxena A.K., Sodhi K.S. et al.* Role of abdominal sonography in the preoperative diagnosis of extrahepatic biliary atresia in infants younger than 90 days. *Am J Roentgenol* 2011; 196: W438.

Поступила 29.11.12