

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.12>

*И. А. Логинова¹, А. А. Устинович¹, Ю. А. Устинович⁴,
Е. Н. Альферович¹, В. В. Хотько², Н. А. Скорочарова³,
И. Н. Середич³, А. В. Мишутина³, И. И. Паюк¹, Т. Н. Нагорная⁵*

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕОНАТАЛЬНОГО ХОЛЕСТАЗА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

УЗ «3-я детская городская клиническая больница» г. Минска²

УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска³

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»⁴

ГУ «РНПЦ Мать и дитя»⁵

Желтухи, обусловленные первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина, занимают особое место в структуре неонатальных желтух. Механическая или обтурационная желтуха сопровождается развитием механической непроходимости желчных протоков, что клинически проявляется желтушным прокрашиванием кожи и склер. Основной причиной неонатальной желтухи с преобладанием прямой гипербилирубинемии является перенесенный неонатальный гепатит, следствием которого явилась атрезия внепеченочных или внутрпеченочных желчевыводящих путей. Однако, нельзя исключать и наследственную природу заболевания. Диагностический поиск генеза заболевания и установление уровня поражения билиарной системы является весьма сложной задачей и требует проведения не рутинных лабораторно-инструментальных исследований, таких как, УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием и спектральной доплерографии, магнитнорезонансная томография (МРТ), эластография печени, чрезкожная пункционная печеночная биопсия. Необходимыми являются консультации генетика, гепатолога, хирурга. Лечение столь тяжелой патологии, проявляющейся в неонатальном периоде, должно быть комплексным и осуществляться на принципе междисциплинарного подхода, проводиться в высокоспециализированных медицинских учреждениях. Авторами статьи рассмотрены и проанализированы 3 клинических случая неонатального холестаза различного генеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Ключевые слова: холестатический гепатит, атрезия желчевыводящих путей, новорожденные дети.

*I. A. Loginova, A. A. Ustinovich, Y. A. Ustsinovich, E. N. Alferovich,
V. S. Khatsko, N. A. Skorocharova, I. N. Seredich, A. V. Mishutina,
I. I. Pauk, T. N. Nahornaja*

ACTUAL PROBLEMS OF NEONATAL CHOLESTASIS

Jaundice, caused by a primary violation of the excretion of conjugated bilirubin, occupy a separate place in the structure of jaundice of the newborn. Obstructive jaundice is accompanied by the development of mechanical obstruction of the bile-ducts, which is clinically manifested by yellowish pigmentation of the skin and sclera. Neonatal hepatitis is the main cause of neonatal jaundice with a predominance of direct hyperbilirubinemia. It is resulted in atresia of the extrahepatic or intrahepatic biliary tract. However, the hereditary nature of the disease cannot be ruled out. Neonatal jaundice workup is a very difficult task and requires non-routine laboratory and instrumental studies, such as abdominal ultrasound with duplex scanning and spectral Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging, liver elastography, percutaneous puncture

liver biopsy. Consultation of a geneticist, hepatologist and surgeon is required. The treatment strategy of such severe neonatal pathology need complex, multidisciplinary approach and should be carried out only in highly specialized medical centers. The authors have analyzed the 3 clinical cases of neonatal cholestasis of various nature.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Key words: *cholestatic hepatitis, biliary tracts atresia, newborns.*

Желтухи, обусловленные первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина, называются механическими. Они занимают особое место в структуре желтух новорожденных. Иначе механическая или обтурационная желтуха определяется как осложнение патологических процессов, нарушающих отток желчи на различных уровнях желчевыводящих протоков, как группа болезней билиарной системы и поджелудочной железы, сопровождающихся развитием механической непроходимости желчных протоков, клинически проявляющихся желтушным окрашиванием кожи и склер [5].

Наиболее частой причиной нарушения оттока желчи у новорожденных является несоответствие между повышенной продукцией билирубина, желчных кислот и других компонентов желчи и ограниченной способностью к их выведению из организма [2]. Последнее объясняется относительной незрелостью ферментных систем печени, обеспечивающих захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и экскрецию во внутриспеченочную желчную систему, повышенной проницаемостью межклеточных соединений, низкой холекинетической активностью по желчевыводящей системе и повышенной реабсорбцией компонентов желчи в кишечнике [4].

Нарушения периода ранней адаптации, состояния острой и хронической гипоксии, тяжелая сопутствующая перинатальная патология существенно удлиняют сроки их становления и могут приводить к значительному повышению компонентов желчи в крови, увеличению размеров печени, изменению цвета стула вплоть до полной его ахолии и потемнению мочи.

В основе этих изменений лежат различной степени деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, являющиеся в большинстве случаев обратимыми и поэтому обозначенные термином транзиторный неонатальный холестаз [6].

Другой статистически значимой причиной механической желтухи у новорожденных является

атрезия внепеченочных желчных протоков. Частота этого заболевания в разных регионах составляет от 1:3500 до 1:20 000, в среднем – 1 случай на 10 000 живорожденных. Нередко причиной внепеченочной атрезии желчных путей являются перенесенные внутриутробно вирусные инфекции.

Реже механическая желтуха в периоде новорожденности встречается при кистах, желчных камнях, желчных пробках общего желчного протока и сдавлении общего желчного протока опухолью и другими объемными образованиями [3].

Внутрипеченочный холестаз отмечается при синдромальной (синдром Алажиля и др.) и несиндромальной формах гипоплазии внутриспеченочных желчных протоков, перинатальном склерозирующем холангите, муковисцидозе, дефиците 1-антитрипсина, синдроме Вильсона-Коновалова, др. Кроме того, аномалии развития желчных путей, наряду с пороками развития других органов, могут наблюдаться при хромосомных заболеваниях – трисомии 13, 18, 21 пар хромосом.

Основными клиническими особенностями механических желтух являются: желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком; увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки; темная моча, обесцвеченный стул; высокий уровень прямого билирубина, повышение глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина и других маркеров холестаза; отсроченное, умеренное повышение Аспартатаминотрансферазы (AST), Аланинаминотрансфераза (ALT), изменение соотношения АЛТ/АСТ ≤ 1 ; отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальные концентрации в сыворотке крови альбумина, фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ) $> 80\%$). При длительности холестаза более 1,5–2 недель отмечаются последствия нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) жиров и жирорастворимых витаминов, следствием чего является плохая прибавка в массе, нейромышечные расстройства, желудочно-кишечные кровотечения и др. [4].

Лечение механической желтухи при холестазах сводится к лечению основного заболевания,

то есть к обеспечению проходимости желчевыводящих протоков. При атрезии внепеченочных желчных протоков коррекция очень сложна и сводится к серьезному хирургическому вмешательству. Основным методом лечения при поражениях внутрипеченочных желчных протоках остается трансплантация печени. Выживаемость после такой операции составляет от 83 до 96 %, по данным мировых центров [1].

Лечение столь тяжелой патологии, проявляющейся в неонатальном периоде, должно быть комплексным и осуществляться на принципе междисциплинарного подхода, проводится в высокоспециализированных медицинских учреждениях.

Предметом нашего академического интереса явились трое детей, у которых проявления холестаза были зафиксированы в неонатальном периоде либо на втором месяце жизни.

Ребенок Д. (девочка) родилась от 1-й беременности 1-х срочных родов в 40 недель. Настоящая беременность протекала без особенностей. Масса ребенка при рождении 4000 грамм, длина 54 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Девочка с 1-х суток жизни находилась на совместном с матерью пребывании, вскармливалась из груди по требованию, получала докорм базовой молочной смесью. На 3-и сутки жизни в биохимическом анализе крови выявлен повышенный уровень СРБ (С-реактивный белок) до 24,5 мг/л, в связи с чем назначен курс антибактериальной терапии (препарат из группы защищенных пенициллинов через рот в возрастной дозировке курсом 3 дня). На 5-е сутки жизни СРБ нормализовался (8,7 мг/л). Следует отметить, что на 3-и сутки жизни выявлено повышение общего билирубина до физиологических значений (183,8 мкмоль/л), однако фракция прямого билирубина составила 75,1 мкмоль/л, т. е. 40,1 %. В динамике на 5-е сутки жизни уровень общего билирубина снизился до 161,3 мкмоль/л, однако фракция прямого – выросла до 89,2 мкмоль/л, т. е. составила 55,3 % от общего. Прочие лабораторные тесты (AST, ALT, Щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок, альбумин, глюкоза) соответствовали возрастной норме. В общем анализе крови, взятом на 1-е и 3-и сутки, обнаружен моноцитоз до, соответственно, 14 % и 15 %, при этом анализ крови на 1-е сутки – без особенностей. Ребенок вакцинирован по возрасту. На 5-е сутки жизни девочка была выпи-

сана на амбулаторный этап с рекомендациями дальнейшего динамического контроля показателей пигментного обмена. В течение первого месяца жизни девочка находилась под наблюдением участкового педиатра, вскармливалась преимущественно из груди матери, прибавка в массе составила 600 грамм; мать жалоб не предъявляла. В возрасте 1 месяц 3 дня после забора крови из пальчика кровоточивость не прекращалась в течение 5-ти часов, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации с предварительным диагнозом «Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного». В коагулограмме зафиксирована выраженная гипокоагуляция (сгусток не образовывался), произведена трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), внутримышечно введен витамин К₁ в лечебной дозировке, после чего показатели коагулограммы улучшились (АЧТВ 38,1 сек, ПТВ 19,8 сек, ПТИ 0,57, МНО 1,74, ТВ 20 сек, фибриноген А 2,75 г/л, D-димеры 110 нг/мл). При повторном исследовании через 2 суток показатели коагулограммы полностью нормализовались. При этом, уже при поступлении в стационар и в динамике выявлен повышенный уровень прямого билирубина: в возрасте 1 месяц 4 дня общий – 80,2 мкмоль/л, прямой – 46,2 (57,6 %); в 1 месяц 7 дней, соответственно, 97,8 мкмоль/л и 54,3 мкмоль/л (55,5 %). Кроме того, зафиксировано повышение ALT и AST, значения которых составили, соответственно, 52 ЕД/л и 85 ЕД/л, а в динамике – 62,7 ЕД/л и 100,2 ЕД/л (референсный интервал для ALT – 13–45; для AST – 15–60 ЕД/л). Увеличенными оказались показатели гамма ГТП, соответственно, в этих же тестах – 226 ЕД/л и 311,7 ЕД/л (референсные значения до 39 ЕД/л) и показатели ЩФ – 630 ЕД/л и 693 ЕД/л (норма до 341 ЕД/л); а значения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) были в пределах нормы – 249,2 ЕД/л (референсный интервал 180–430 ЕД/л); уровень ферритина составил 559 нг/мл (при норме до 500 нг/мл). Общий анализ крови при поступлении соответствовал возрастной норме, в динамике появилась анемия (уровень гемоглобина 90 г/л, эритроцитов – $2,82 \times 10^{12}/л$). В копрограмме выявлена и сохранялась стеаторея (нейтральный жир 4+, мыла 3+), кал имел гипохолчный оттенок; уровень кальпротектина составил более 1050 мкг/г при норме до 500 мкг/г. При проведении нейросонографии, УЗИ тимуса и щитовидной железы не выявлено никаких осо-

бенностей. На эхокардиографии (ЭХО-КГ) визуализировалось малое межпредсердное сообщение, аномально расположенные хорды левого желудочка; электрокардиограмма (ЭКГ) – возрастная норма. На УЗИ внутренних органов не выявлено никаких особенностей, данных в пользу портальной гипертензии не выявлено. На УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием и спектральной доплерографии (в возрасте 1 месяц 10 дней) зафиксированы диффузные изменения в паренхиме печени, уплотнение стенок ее сосудов, наличие множественных лимфоузлов округлой формы в области ворот печени, гипоплазия желчного пузыря, нормокинетический гепатопетальный кровоток в воротной вене, спленогальный нормокинетический кровоток в селезеночной вене, бифазный кровоток в печеночных венах, реакция верхнебрыжеечной вены на фазы дыхания снижена, что по совокупности признаков может соответствовать атрезии желчевыводящих путей. Проведена магнитнорезонансная томография (МРТ) брюшной полости в том же возрасте, выявлена гипоплазия желчного пузыря, отсутствие визуализации холедоха, а также остальных желчных протоков, что может быть расценено как билиарная атрезия. Однако, данные МРТ не могут являться абсолютными вследствие некоторого ограничения предела возможностей метода исследования. В этом же возрасте выполнена эластография печени, согласно которой полученные результаты жесткости паренхимы могли свидетельствовать в пользу фиброза F-4 по шкале METAVIR. Результаты обследования в пользу потенциального инфицирования оказались отрицательными: методом ПЦР ДНК цитомегаловируса, герпес-вируса 1, 2 типа, токсоплазмоза, вируса гепатита В и С в крови, а также ЦМВ в моче – не обнаружены. Исследование методом ИФА: иммуноглобулины G к цитомегаловирусу положительные, иммуноглобулины M отрицательные. Проведена гормонометрия: уровень паратгормона 61,07 пг/мл, витамина Д – 12,85 нг/мл (референсный интервал 25–47 нг/мл), ТТГ – 4,2 МЕ/л (референтные значения 0,5–5 МЕ/л), свободный Т4 – 19,4 пг/мл (референсные значения 11,5–23 пг/мл). Ребенок консультирован генетиком, взяты пробы крови и мочи для исследования на предмет наследственных болезней обмена. На основании клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований был сформулирован клинический диагноз: «Воспалительная бо-

лезнь печени неуточненная (К 75.9). Холестатический гепатит неуточненный. Геморрагический синдром. МАРС (межпредсердное сообщение). Аномально расположенные хорды левого желудочка. Анемия средней степени тяжести. Крупновесный новорожденный. Ребенок получил следующую терапию: дезинтоксикационная (инфузии глюкозы), гепатопротекторная (внутривенно препарат адеметионина), холеретическая-холекинетическая (препарат урсодезоксиколиевой кислоты через рот), препараты витамина Д, витамина Е, витамина А через рот, витамин К внутримышечно, фолиевая кислота. К возрасту 1 месяц 13 дней в биохимическом анализе крови уровень общего билирубина составил 110 мкмоль/л, при этом прямой – 100 мкмоль/л (90,9 % от общего), ALT 73 ЕД/л, AST 105 ЕД/л, ГГТП 341 ЕД/л, прочие показатели оказались в пределах возрастной нормы. Девочка была переведена в профильное УЗ 4-го уровня оказания медицинской помощи (РНПЦ) для дополнительной диагностики и дальнейшего лечения. Необходимым в этом клиническом случае методом диагностики явился метод чрезкожной пункционной биопсии печени, результаты которой свидетельствовали в пользу гигантоклеточной трансформации части гепатоцитов, фиброза портальных трактов, обструктивной холангиопатии, вероятно, атрезии внепеченочных желчных протоков. В возрасте 2-х месяцев уровень общего билирубина составил 135 мкмоль/л, прямого – 122 мкмоль/л (90,3 % от общего), ALT 102 ЕД/л, AST 130 ЕД/л, ГГТП 459 ЕД/л, ЩФ 612 ЕД/л. Проведен хирургический консилиум, сформулирован клинический диагноз: «ВПП: Атрезия желчевыводящих путей»; решением консилиума было воздержаться от лапаротомии, холецистэктомии, операции Касаи. Была запланирована консультация трансплантолога с решением вопроса о сроках пересадки печени.

Ребенок М. (девочка) родилась от 3-й беременности 2-х срочных родов в сроке 39,5 недель. Из акушерского анамнеза: 2-я беременность закончилась самопроизвольным выкидышем, ребенок от 1-й беременности здоров. Настоящая беременность протекала без особенностей. Девочка родилась через естественные родовые пути с массой 3660 граммов. Ростом 55 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см. Оценка по Апгар 8/9 баллов. С первых суток ребенок находился на совместном с матерью пребывании, мать жалоб не предъявляла. В биохимиче-

ском анализе крови, взятом на 1-ые сутки жизни уровень общего билирубина 48,4 мкмоль/л, прямого – 17,59 мкмоль/л (36,3 % от общего), в динамике на 3-и сутки эти показатели, соответственно, составили 230,93 и 83,9 мкмоль/л (36,3 %), на 4-е сутки – 214,31 и 97,76 мкмоль/л (45,6 %). С 4-х суток стул приобрел гипохолчный оттенок. Значения ALT на эти сутки соответствовали возрастной норме и составили, соответственно, 34,8 ЕД/л, 22 и 20 ЕД/л; AST – находились на верхней границе нормы (51 ЕД/л; 65,6 ЕД/л). Уровень СРБ был повышен на 3-и сутки жизни 14,92 мг/мл и нормализовался на 5-е сутки жизни – 8,62 мг/мл. На 6-е сутки жизни с предварительным диагнозом «Холестатический синдром неясного генеза» девочка была переведена в отделение второго этапа, где продолжала лечение и обследование. Был назначен препарат урсодезоксиголевой кислоты через рот из расчета 10 мг/кг, дезинтоксикационная терапия (инфузии глюкозы). Несмотря на проводимое лечение, прямая гипербилирубинемия прогрессировала (на 8-е сутки жизни уровень общего билирубина составил 191,85 мкмоль/л, прямого – 99,69 (51,9 % от общего), на 12-е сутки, соответственно, 139,89 и 75,58 мкмоль/л (54 %). Значения ЛДГ и ЩФ были на верхней границе референсных значений (427,2 и 180,4 ЕД/л), а показатель ГГТП оказался существенно выше нормы (1662,4 и 1266 ЕД/л, соответственно на 8-е и 12-е сутки жизни). Данные общего анализа крови на протяжении всего периода пребывания девочки в отделении новорожденных, а затем в отделении второго этапа (до 13-х суток жизни) соответствовали возрастной норме. На УЗИ органов брюшной полости на 4-е, 5-е, 8-е сутки жизни не было выявлено никаких особенностей; НСГ и ЭХО-КГ также были нормальными. На 11-е сутки жизни на теле ребенка появились подкожные гематомы на боковых поверхностях грудной клетки и спинке, геморрагические корочки в носовых ходах, однократное срыгивание с примесью алой крови; данные коагулограммы свидетельствовали в пользу выраженной гипокоагуляции (АЧТВ – 156,8 секунд, ПТВ и МНО – нет коагуляции), кровоточивость из места забора долго не прекращалась. Ребенок переведен в отделение интенсивной терапии, где произведена трансфузия свежезамороженной плазмы, геморрагический синдром был купирован. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных сформулирован кли-

нический диагноз: «Поражение печени неуточненное. Холестатический синдром. Коагулопатия, вероятно, печеночного генеза. Геморрагический синдром». Учитывая клинико-лабораторные проявления поражения печени, в возрасте 14 дней девочка была переведена УЗ 4-го уровня оказания медицинской помощи (РНПЦ) для дополнительной диагностики и дальнейшего лечения. Согласно рекомендации инфекциониста, ребенку назначен курс адеметионина 15 мг/кг в сутки курсом 10 дней, препараты урсодезоксиголевой кислоты длительно, ферментотерапия, витамин К. Проведены следующие инструментальные обследования: Эластография печени, полученные результаты свидетельствовали в пользу фиброза F-3–4 степени по шкале METAVIR; УЗИ органов брюшной полости, где отмечались признаки гепатомегалии, кровотоков в печеночных артериях и венах без особенностей; МРТ органов брюшной полости, где зафиксированы признаки фиброза, холангиоэктазии. На ЭХО-КГ отмечалась нерезкая дилатация полости левого желудочка, ускорение кровотока в ветвях легочной артерии и нисходящем отделе аорты без признаков стеноза. На фоне проводимого лечения биохимические показатели крови в возрасте 14, 19, 26 дней, 1 месяца 3 дней были следующими: AST (70, 122, 136, 118 ЕД/л), ALT (44, 71, 76, 56 ЕД/л); ГГТП (1494, 3980, 781, 619 ЕД/л); уровень общего билирубина и его прямой фракции (142 и 88,3 (62,2 %); 170 и 83,29 (48,9 %); 118 и 53,5 (45,3 %); 103 и 41,2 мкмоль/л (40 %)); показатели белка и его фракций, уровень СРБ, азотного обмена, электролиты гликемия соответствовали возрастной норме. Показатели общего анализа крови и коагулограммы на протяжении всего периода пребывания девочки в стационаре соответствовали возрастной норме; обследования на внутриутробные инфекции (цитомегаловирус, герпес, токсоплазмоз, вирусные гепатиты В и С методом ИФА и ПЦР) – отрицательный результат. Осмотрена генетиком, взяты пробы биологического материала для исключения наследственных болезней обмена. На основании проведенных обследований был сформулирован клинический диагноз: «Врожденный вирусный гепатит [Р 35.3]. Врожденный холестатический гепатит неуточненный, осложненный фиброзом печени. Холангиоэктазия». Прибавка в массе за первый месяц жизни составила 700 граммов. Особенности соматического статуса было сохранение гипохоллии стула. В воз-

расте 1 месяца 6 дней девочка была переведена в Детскую инфекционную клиническую больницу для дальнейшего лечения. За время пребывания в этом учреждении здравоохранения повторно была проведена эластография печени (без динамики от предыдущего исследования), проконтролированы биохимические показатели крови, повторно произведен забор крови на возможные возбудители перинатальных гепатитов (отрицательно). В возрасте 1 месяца 19 дней ребенок переведен в профильное отделение 4-го уровня (РНПЦ) для проведения пункционной биопсии печени. На момент перевода уровень общего и прямого билирубина составляли 119 и 67 мкмоль/л (56,3 % от общего), АСТ – 160 ЕД/л, АЛТ – 160 мкмоль/л, ГГТП – 703 ЕД/л. В динамике в 2-х месячном возрасте значения ГГТП увеличились до 1400 ЕД/л, уровень церулоплазмينا оказался резко повышенным – 600 мг/дл. Был сформулирован диагноз: «Врожденный холестатический гепатит. Нельзя исключить болезнь Вильсона-Коновалова». Ребенок направлен на консультацию к трансплантологу для решения вопроса о сроках трансплантации печени. Генетическое обследование ребенка и семьи продолжается, окончательный диагноз находится в процессе уточнения.

Ребенок С. (мальчик) родился от 1-й беременности 1-х срочных родов в сроке 39 недель. Настоящая беременность протекала на фоне анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности. Мальчик родился с массой 2929 граммов. Ростом 52 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. Клинико-лабораторных данных в пользу нарушения пигментного обмена на этапе родильного дома не зафиксировано. В возрасте 1,5 месяца ребенок консультирован гематологом в связи с анемией средней степени тяжести, выявленной на амбулаторном этапе. В этом же возрасте случайной находкой явились признаки холестаза в биохимическом анализе крови (общий билирубин 93 мкмоль/л прямой 59 мкмоль/л (63,4 % от общего), а также признаки печеночного цитолиза (АЛТ 52 ЕД/л, АСТ 79 ЕД/л). Было рекомендовано провести курс терапии препаратами железа и фолиевой кислоты, а показатели пигментного обмена проконтролировать в динамике. В возрасте 2 месяца 20 дней в биохимическом анализе крови отмечалась отрицательная динамика: общий билирубин 157 мкмоль/л, прямой 77 мкмоль/л (49,1 % от общего), АЛТ 175 ЕД/л,

АСТ 183 ЕД/л, в этом же возрасте появилась иктеричность кожных покровов. Ребенок госпитализирован в отделение второго этапа с диагнозом «Неонатальная желтуха, затяжное течение». При мониторинговании показателей пигментного обмена установлено, что синдром холестаза прогрессирует: в возрасте 2 месяца 3 недели, 3 месяца, 3 месяца 5 дней уровни общего билирубина и его прямой фракции составили, соответственно, 122 мкмоль/л и 57 мкмоль/л (53,1 % от общего); 111,1 и 59,9 мкмоль/л (53,9 % от общего); 95,3 и 55,4 мкмоль/л (58,1 %). Показатели трансаминаз в этих же тестах не имели четкой тенденции к снижению: АЛТ 165,4 ЕД/л, 155,9 ЕД/л, 153,8 ЕД/л; АСТ 175,8 ЕД/л, 163,2 ЕД/л, 159,9 ЕД/л. Уровень ЩФ в динамике нарастал: 357,3 ЕД/л, 668,6 ЕД/л, 692,3 ЕД/л. В общем анализе крови отмечалась анемия легкой степени тяжести, в лейкоцитарной формуле изменений не зафиксировано; показатели гемостаза также оказались в пределах возрастной нормы. В копрограмме выявлена стеаторея, стул имел серый гипохолчный оттенок. Ребенок обследован на предмет наличия внутриутробной инфекции. В крови методом ИФА иммуноглобулинов класса М к токсоплазме, герпесу 1 и 2 типа, цитомегаловирусу не было обнаружено, а также исключены парентеральные гепатиты В и С (не обнаружено HBs и HCV антигенов). Методом ПЦР в крови не обнаружена ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Бара; а также цитомегаловируса в моче. Гормонометрией (в возрасте 3 месяцев) зафиксированы низкий уровень витамина Д 10,49 нг/мл, повышенный уровень паратгормона 166,6 пг/мл, а показатели тиреоидного статуса оказались в норме (ТТГ 3,4 мМЕ/л, свободный Т4 17,2 нг/мл). На основании клинико-лабораторных данных сопутствующим диагнозом явился «Рахит средней степени тяжести», назначен витамин Д₃ в лечебной дозировке (2500 ЕД/сутки) под контролем гормонометрии и пробы Сулковича. В динамике через 2 недели уровень паратгормона снизился до 86,3 пг/мл, а витамина Д повысился до 12,84 нг/мл; лечение рахита было рекомендовано продолжить. В возрасте 3 месяца на УЗИ органов брюшной полости была обнаружена гипоплазия желчного пузыря, а также особенности строения портальной системы (разветвление на 3 ветви, дилатация ствола и трифуркация портальной вены, впадение ее в селезеночную). Также на ЭХО-КГ выявлен

ВПС (врожденный порок сердца): Бикуспидальный аортальный клапан с незначительным клапанным стенозом. Добавочная верхняя левая полая вена, дренирующаяся в коронарный синус. Незначительно выраженный периферический легочный стеноз. ООО. На УЗИ тимуса выявлена его гипоплазия, нейросонография – без особенностей. На УЗИ органов брюшной полости с доплерометрией установлены косвенные признаки атрезии желчевыводящих путей, подтверждены особенности строения сосудов системы воротной вены. В этом же возрасте проведена эластография печени, полученные результаты которой по жесткости паренхимы зафиксировали фиброз F 4 по шкале METAVIR. В возрасте 3,5 месяцев проведена динамическая гепатостинциграфия, где не было выявлено наличие блока оттока желчи из печени, т. е. сцинциграфически желчные протоки оказались проходимы. В возрасте 3 месяцев 10 дней в хирургическом отделении произведена чрезкожная пункционная биопсия печени, в результате которой было сделано следующее заключение: «Гистологическая картина характерна для атрезии внутрипеченочных желчных ходов. Фиброз 2 степени». Физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту, антропометрические параметры в 4 месяца – масса тела 6150 граммов при долженствующей 5870 граммов). Малыш неоднократно консультирован инфекционистами, сотрудниками кафедры детских болезней, детскими хирургами, трансплантологом; все рекомендации выполнялись. С целью исключения наследственных болезней обмена взяты пробы биологического материала. На основании клинико-лабораторных тестов и данных инструментальных методов исследования был сформулирован клинический диагноз: «Воспалительная болезнь печени неуточненная (К 75.9). Врожденный холестатический гепатит, фиброз 2, частичная атрезия желчевыводящих путей. Особенности строения портальной системы. ВПС (бикуспидальный аортальный клапан с незначительным клапанным стенозом. Незначительно выраженный периферический легочный стеноз. Добавочная левая верхняя полая вена. ООО. НК 0 степени. Рахит средней степени тяжести, подострое течение». В условиях стационара ребенок получил следующее лечение: препараты урсодезоксихолевой кислоты, курс адеметионина (10 дней) внутривенно, жирорастворимые витамины. На фоне проводимой терапии наметилась положительная

лабораторная динамика. Так, по данным биохимического анализа крови, взятом в возрасте 3 месяца 12 дней, 3 месяца 20 дней, 4 месяца, уровень общего билирубина и его прямой фракции составил, соответственно, 89 и 49,3 мкмоль/л (55,4 %), 70,2 и 39,7 мкмоль/л (56,5 %), 543,6 и 13,5 мкмоль/л (24,7 %). Уровень ALT в этих же тестах был, соответственно, 154,7 ЕД/л, 146,8 и 119,7 ЕД/л; AST – 150,2 ЕД/л, 141,4 и 115,7 ЕД/л. Показатели щелочной фосфатазы равнялись в эти же сроки 482,1 ЕД/л, 481,9 и 430 ЕД/л; ГГТП – 326,5 ЕД/л, 347 и 337,9 ЕД/л; уровень общего холестерина в 4 месяца был 4 мкмоль/л, что не превышало допустимую норму. К 4-х месячному возрасту нормализовались показатели красной крови – гемоглобин 119 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^9$ /л и гематокрит 34 %. Кормление малыша проводилось базовой смесью, с 4,5 месяцев рекомендовано постепенное введение прикормов. В этом же возрасте мальчик был выписан домой с положительной клинико-лабораторной динамикой. Рекомендациями для амбулаторного ведения было продолжение приема витамина Д в лечебной дозе под контролем его содержания в сыворотке крови и уровня кальция в моче, наблюдение кардиолога, инфекциониста, контроль гемостаза, биохимического анализа крови в динамике, продолжение приема препарата урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг, курсы адеметионина (по согласованию с гепатологом). При прогрессировании процесса (рост общего и прямого билирубина, холестаза, клинических проявлениях асцита) рекомендована повторная консультация гепатолога и трансплантолога. Катамнестическое обследование ребенка в возрасте 1 года не выявило никаких клинико-лабораторно-инструментальных данных в пользу поражения печени.

Холестатические желтухи являются проблемой в современной неонатологии в связи с целым рядом причин. Среди них успехи акушерско-гинекологической помощи по вынашиванию беременности при её протекании на неблагоприятном фоне, фармакологическое воздействие на плод и новорожденного, и ряд в настоящее время неизвестных причин. Но клиническая практика демонстрирует отсутствие стойкой тенденции к снижению данной патологии. Обмен опытом между научными сотрудниками и практиками призван оптимизировать диагностический поиск и терапию таких пациентов.

Литература

1. Володин, Н. Н. с соавторами. Протокол диагностики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 6. – С. 9–18.
2. Дегтярев, Д. Н. Желтуха новорожденных: принцип диагностики, профилактики и лечения гипербилирубинемии / Д. Н. Дегтярев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 3. – С. 9–13.
3. Неонатология / под ред. Г. В. Яцык, Г. А. Самсыгиной. – М.: Издательский Дом «Династия», 2006. – 464 с.
4. Ткаченко, А. К. Желтухи неонатального периода: учебно-методическое пособие / А. К. Ткаченко [и др.]. – Минск: БГМУ, 2017. – 96 с.
5. Шабалов, Н. П. Неонатология: в 2-х т. Т. 2: учеб. пособие / Н. П. Шабалов и др. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-5771-9.
6. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn / Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G. Macdonald. – J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994. – 1526 p.

References

1. Volodin, N. N. s soavtorami. Protokol diagnostiki i lechenija giperbilirubinemii u novorozhdennyh detej // Voprosy prakticheskoy pediatrii. – 2006. – T. 1, № 6. – S. 9–18.
2. Degtjarev, D. N. Zheltuha novorozhdennyh: princip diagnostiki, profilaktiki i lechenija giperbilirubinemii / D. N. Degtjarev // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2003. – №3. – S. 9–13.
3. Neonatologija / pod red. G. V. Jacyk, G. A. Samsyginov. – M.: Izdatel'skij Dom «Dinastija», 2006. – 464 s.
4. Tkachenko, A. K. Zheltuhi neonatal'nogo perioda: uchebno-metodicheskoe posobie / A. K. Tkachenko [et al.]. – Minsk: BGMU, 2017. – 96 s.
5. Shabalov, N. P. Neonatologija: v 2-h t. T. 2: uchebnoe posobie // N. P. Shabalov [et al.]. – 7-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2020. – 752 s. – ISBN 978-5-9704-5771-9.
6. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn / Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G. Macdonald. – J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994. – 1526 p.

Поступила 07.06.2022 г.