



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (67) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (67)

2024

Май

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.04.2024, Accepted: 02.05.2024, Published: 10.05.2024

УДК 616.12-008.46-06:616.61-008-07-08

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Ниёзова Дурдона Шавкатовна <https://orcid.org/0000-0001-6090-1394>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Одним из ранних проявлений широкого спектра заболеваний гепатобилиарной системы в детской практике является холестатический синдром. Наибольшую тревогу вызывают состояния, сопровождающиеся «прямой» гипербилирубинемией, при которой уровень конъюгированного билирубина составляет более 15% от уровня общего. Такую гипербилирубинемию принято называть «холестатической». Холестатические заболевания печени отличаются большим разнообразием, при этом недооценка динамики развития патологического процесса, запоздалое терапевтическое вмешательство могут привести к летальному исходу или тяжелой инвалидизации. В статье представлены клинические особенности синдрома гипербилирубинемии для оптимизации диагностики и тактики ведения.

Ключевые слова: холестатический синдром, дети, гепато-билиарная система, диагностика

MODERN ASPECTS OF THE DIAGNOSIS OF CHOLESTATIC SYNDROME IN CHILDREN

Niyozova Durdona Shavkatovna <https://orcid.org/0000-0001-6090-1394>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

One of the early manifestations of a wide range of diseases of the hepatobiliary system in children's practice is cholestatic syndrome. The most alarming conditions are those accompanied by "direct" hyperbilirubinemia, in which the level of conjugated bilirubin is more than 15% of the total level. Such hyperbilirubinemia is commonly called "cholestatic". Cholestatic liver diseases are very diverse, while underestimating the dynamics of the development of the pathological process, delayed therapeutic intervention can lead to death or severe disability. The article presents the clinical features of hyperbilirubinemia syndrome to optimize diagnosis and management tactics.

Keywords: cholestatic syndrome, children, hepatobiliary system, diagnosis

БОЛАЛАРДА ХОЛЕСТАТИК СИНДРОМ ДИАГНОСТИКАСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИХАТЛАРИ

Ниёзова Дурдона Шавкатовна <https://orcid.org/0000-0001-6090-1394>

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш., А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Болалар амалиётида гепатобилиар тизим касалликларининг кенг қўламли касалликларининг дастлабки қўринишларидан бири холестатик синдромдир. Энг хавотирли ҳолатлар "тўғридан-тўғри" гипербилирубинемия билан бирга келади, бунда конжуге bilirubin даражаси умумий даражасининг 15% дан ортисини ташкил қилади. Бундай гипербилирубинемия одатда "холестатик" деб аталади. Холестатик жигар касалликлари жуда хилма-хилдир, патологик жараённинг ривожланиши динамикасини кам баҳолаган ҳолда, кечиктирилган терапевтик аралашув ўлимга ёки оғир ногиронликка олиб келиши мумкин. Мақолада диагностика ва бошқариш тактикасини оптималлаштириш учун гипербилирубинемия синдромининг клиник хусусиятлари келтирилган.

Калит сўзлар: холестатик синдром, болалар, гепатобилиар тизим, диагностика

Актуальность

Одним из ранних проявлений широкого спектра заболеваний гепатобилиарной системы в неонатологии и педиатрии является синдром гипербилирубинемии [1, 2].

В настоящее время этот синдром определяется как лабораторный феномен, при котором происходит повышение содержания прямого и/или непрямого билирубина в сыворотке крови, приводящий к желтушному окрашиванию кожи, слизистых и склер [3].

В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер, является «пограничным состоянием» и не требует лечения. Тем не менее необходимо помнить, что синдром гипербилирубинемии может явиться одним из ранних проявлений широкого спектра заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся холестазом. Недооценка динамики развития патологического процесса, запоздалое терапевтическое вмешательство могут привести к летальному исходу или тяжелой инвалидизации. В этой связи наиболее значимой, требующей углубленного изучения стала проблема холестатической гипербилирубинемии, характеризующейся повышением конъюгированного (прямого) билирубина более 15% от уровня общего [11].

Клиническая манифестация холестаза (желтушное окрашивание кожи, зуд, обесцвечивание кала) обусловлена накоплением в крови веществ, которые в нормальных условиях экскретируются в желчь конъюгированного (прямого) билирубина, желчных кислот, холестерина [7].

Цель исследования: провести литературный обзор современных научных исследований, посвященных изучению диагностических методов холестатического синдрома у детей.

Результат и обсуждения

В зарубежных и отечественных литературных источниках наиболее исследованной инфекцией раннего детского возраста была и остается одна из герпетических, а именно цитомегаловирусная (ЦМВИ). Влияние вирусного агента на различных этапах внутриутробного и внеутробного периода формирует основную клиническую картину. Вариантами течения заболевания являются: • острый приобретенный ЦМВ-гепатит с полным выздоровлением; • первично-хронический приобретенный ЦМВ-гепатит умеренной степени активности; • врожденный ЦМВ-гепатит с формированием порока развития (атрезии) желчевыводящих путей; • формирующийся билиарный цирроз печени [4]. Механизм формирования отличных друг от друга патологий печени при ЦМВИ до конца не изучен [16].

В то же время с помощью нецелевой газовой хроматографии – масс-спектрометрии активно исследуются изменения аминокислотного, азотного и энергетического обмена у детей с инфантильной холестатической гепатопатией и внепеченочной билиарной атрезией [6].

Современные клинические характеристики ЦМВ-гепатита связаны с синдромом длительной желтухи, гиперферментемией, холестазом, а также с формированием аплазии/гипоплазии желчных протоков [18]. Современная лабораторная диагностика позволяет установить причину заражения гепатотропным вирусом и определить вовлеченность паренхимы в патологический процесс [9].

Холестатический вариант течения болезни является наиболее распространенным. Он характеризуется наличием желтухи у 62% детей. Основным биохимическим показателем холестаза у новорожденных и детей раннего возраста является повышение в сыворотке крови щелочной фосфатазы (ЩФ), 5-нуклеотидазы (5-НТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) [10]. В этом случае показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) повышаются одновременно в 1,5-2 раза, но с преобладанием уровня АСТ [19]. В литературных источниках широко описаны области ее применения, в частности в составе комплексной терапии холестаза у новорожденных и детей раннего возраста [20], при вирусных гепатитах В и С, а также с целью проведения дифференциальной диагностики билиарной атрезии и неонатального гепатита у 101 ребенка [17].

Основное холеретическое действие УДХК обусловлено несколькими механизмами, в частности конкурентной борьбой с токсичными желчными кислотами за рецепторы в подвздошной кишке, влиянием на гидрофобные желчные кислоты с целью их выведения, активацией транспортных белков [18]. Врожденные холестатические болезни у детей раннего возраста, особенно в первые три месяца жизни, фенотипически схожи как между собой, так и с вторичными проявлениями нарушений функций печени вследствие недоношенности, асфиксии или сепсиса: клинические признаки неонатального холестаза могут быть идентичными (гипохоличный стул, темная моча, желтуха, гипогликемия). Некоторые формы неонатального холестаза могут быть идентифицированы биохимически и генетически, или с помощью методов визуализации. Другие требуют проведения биопсии печени и морфологического исследования. Однако

и гистопатологические отличия могут быть не видны в раннем возрасте. Так, например, морфологически в раннем возрасте сложно дифференцировать накопления в ткани печени при альфа-1-антитрипсиновой недостаточности [A1ASD], синдроме Алажилля [AGS] или болезни Ниманна-Пика типа С. В этих случаях может потребоваться иммуногистохимическое исследование или электронная микроскопия. Хотя биопсия печени в этом возрасте может помочь в диагностике, интерпретация требует знаний различных морфологических тонкостей. У детей раннего возраста морфологическая картина ткани печени отличается от таковой у детей более старшего возраста или взрослых. У недоношенных или очень маловесных детей междольковые желчные протоки меньше; до возраста 6 месяцев могут сохраняться кроветворные элементы; отложения меди и железа можно обнаружить в возрасте не менее 4-х месяцев [1, 12].

Описаны случаи, когда детям с синдромом Алажилля вследствие ложной информативности морфологического исследования ткани печени была проведена портоэнтеростомии (операции по Касаи), после чего в итоге осуществлялась трансплантация печени, частота необходимости проведения которой при синдроме Алажилля увеличивалась с 20,0 % до 100 %, а смертность – с 10,0 % до 60,0 % по сравнению с теми случаями, где оперативное вмешательство не проводилось [3].

Гистопатологическая оценка позволяет диагностировать билиарную атрезию у 96 % случаев при хорошем биопсийном материале: биоптат не менее 2,0 см длиной и 0,2 мм шириной, или содержит, по меньшей мере, 10 портальных трактов; образцы краевой биопсии являются информативными, если они содержат, по меньшей мере, 6 полных портальных трактов [10]. Типичными для БА морфологическими признаками являются визуализируемая реакция протоков, желчные пробки в пределах портальных трактов и желчных протоков (не перипортальный холангиолит), а также расширение портальных трактов за счет отека и фиброза. Полученные данные могут, однако, быть похожими на морфологические изменения ткани печени при парентеральном питании, при альфа-1-антитрипсиновой недостаточности или при кистозном фиброзе. Типичные морфологические изменения ткани печени также могут отсутствовать до 4–6 недельного возраста ребенка [2, 4].

Исследователям удалось сократить длительный путь ранней и точной диагностики, когда разрабатывались различные критерии [5] и методы [7] обследования, чтобы проводить точное дифференцирование атрезии желчевыводящих путей от других холестатических заболеваний, дебютирующих в неонатальном периоде, которые имеют сходные клинические, биохимические, радиологические и даже гистологические характеристики. Типичными для билиарной атрезии (БА) клиническими проявлениями являются затяжная желтуха, ахоличный стул, плотная печень и патологические значения биохимических маркеров холестаза. Успех портоэнтеростомии отчасти зависит от возраста на момент проведения операции – чем младше ребенок, тем лучше эффективность, и существует мнение, что проведение биопсии печени или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография только затягивают время окончательного установления диагноза и последующего лечения. А при отсутствии хирургического лечения в первом полугодии жизни происходит формирование цирроза печени, печеночной недостаточности с летальным исходом в течение первых двух лет [5, 9].

Точность диагностики билиарной атрезии по клиническим данным достигает 80 % – 90 % [14]. Однако у пациентов с ПСВХ как 1, так и 2 типа клинически также имеет место затяжная желтуха уже в неонатальном периоде, гепатомегалия [11].

Клиническая симптоматика при ПСВХ-1 может иметь рецидивирующее течение, но холестаз, фиброз и печеночная недостаточность без лечения неизбежны. При ПСВХ-2 желтуха имеет постоянный характер. Проявление уже на первом году жизни таких клинических симптомов, как желтуха, гипохолит стула и увеличение печени, наблюдаются и при синдроме Алажилля [16].

Однако проведение портоэнтеростомии (операции по Касаи) при синдроме Алажилля является прогностически неблагоприятным [3, 14].

Синдромом холестаза в раннем возрасте могут проявляться и некоторые наследственные метаболические болезни, как, например, наследственная тирозинемия типа А (HT1A), для которой характерно острое течение и раннее начало заболевания, проявляющееся фебрильной лихорадкой, рвотой, диареей, увеличением живота в объеме за счет как гепатомегалии или гепатоспленомегалии, так и за счет асцита, динамической кишечной непроходимости. На стадии острого гепатита может быть желтуха [8,15].

Заключение

Синдром гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста требует четкого диагностического подхода. «Прямая» гипербилирубинемия может явиться симптомом тяжелой

патологии печени с неблагоприятным исходом. В дебюте у этих детей наиболее значимыми клиническими проявлениями явились: затяжная желтуха в неонатальном периоде и ахолия стула. Сравнительный анализ результатов исследования показал, что отсроченная желтуха в неонатальном периоде, которая сопровождается ахолией стула, особенно у детей, родившихся от матерей с патологически протекавшей беременностью, являются значимыми в диагностике врожденных холестатических болезней и рассматриваются как первый шаг в алгоритме их дифференциальной диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Горяйнова А.Н., Анцупова М.А., Захарова И.Н. Желтухи здорового новорожденного: причины, течение, прогноз // Медицинский совет. 2017;19:120–125.
2. Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Современные принципы диагностики и лечения негемолитической гипербилирубинемии у доношенных и «поздних» недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014;3:67–76.
3. Захарова И.Н., Гепатомегалии у детей: пособие для врачей-педиатров. — М.: Форте Принт, 2022. — 136 с.
4. Кисельникова О.В., Мозжухина Л.И., Панова Е.А., Тейф В.Ф., Кисельникова Е.А., Снигирев А.А. ДИАГНОСТИКА ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА // ПМ. 2022. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-giperbilirubinemii-u-detey-rannego-vozrasta>
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Пыков М.И., Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Туманова Е.Л., Малова Н.Е. Синдром холестаза у детей. — М.: «АдамантЪ», 2016. — 91 с.
6. Anshu Srivastava. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. J Clin Exp Hepatol. 2014;4(1):25–36.
7. Azar G, Beneck D, Lane B. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2022;34:212–5.
8. El-Guindi MA, El-Said HH, Hussein MH, Nassar RE, Sira AM. Urinary urobilinogen in biliary atresia: A missed, simple and cheap diagnostic test. Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology 2015.
9. El-Guindi MA, Sira MM, Sira AM, Salem TA, El-Abd OL, Konsowa HA, El-Azab DS, Allam AA. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. Journal of hepatology 2014; 61(1): 116–23.
10. Frongillo F, Bianco G, Silvestrini N. Acute Liver Failure in an Adult, a Rare Complication of Alagille Syndrome: Case Report and Brief Review. Transplant Proc. 2015 Sep;47(7):2179–81.
11. Gupta DK, Srinivas M, Bajpai M. AIIMS clinical score: a reliable aid to distinguish neonatal hepatitis from extra hepatic biliary atresia. Indian journal of pediatrics 2021; 68(7): 605–8.
12. Hartley J, Harnden A, Kelly D. Biliary atresia. BMJ 2020;340: c2383.
13. Hwa Pyung Lee, Ben Kang, So Yoon Choi, Sanghoon Lee, Suk-Koo Lee, Yon Ho Choe. Outcome of Alagille Syndrome Patients Who Had Previously Received Kasai Operation during Infancy: A Single Center Study. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. — 2015 Sep. 18(3): 175–179.
14. Ling S.C. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up // Can J Gastroenterol. — 2017. — Vol. 21 (11). — P. 743–751.
15. Mieli-Vergani G, Vergani D. Biliary atresia. Semin Immunopathol 2019; 31(3): 371–81.
16. Moyer V., Freese D.K., Whittington P.F., Olson A.D. et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2014. — Vol. 39 (2). — P. 115–128.
17. Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, Haas J, Jaffe R, Kim GE, Magid M, Melin-Aldana H, White F, Whittington PF, Sokol RJ. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. Clin Gastroenterol Hepatol. — 2021;9:357–62e2.
18. Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, Chen CL, Yang CY. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 2006–2013. Journal of gastroenterology and hepatology 2018; 23(1): 62–6.
19. Wang W. Studies of virus and immune system responses in biliary atresia / W. Wang, S. Zheng // Int. J. Pediatr. — 2016. — Vol. 33. — P. 270–271.
20. Yang JG, Ma DQ, Peng Y, Song L, Li CL. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. Clin Imaging 2019;33:439–46.

Поступила 20.04.2024