

УДК 616.36-008.5

Трудности диагностики синдрома гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста

О.В. Кисельникова¹, к.м.н., Л.И. Мозжухина¹, д.м.н., профессор,
В.А. Тейф², Е.А. Панова², Е.А. Кисельникова¹, А.А. Снигирев¹

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия

² ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», г. Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ. Гипербилирубинемия — повышенное содержание прямого и/или непрямого билирубина в сыворотке крови — является непременной составной частью синдрома желтухи. Необходимо помнить, что это состояние может быть одним из ранних проявлений широкого спектра заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся холестазом. Интерпретация синдрома гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста в современной практике врача первичного звена занимает особое место. Трудности и ошибки могут привести к серьезным последствиям для жизни ребенка. В статье представлены клинико-анамнестические особенности новорожденных и детей раннего возраста с синдромом гипербилирубинемии для оптимизации диагностики и тактики ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ, ХОЛЕСТАЗ, БИЛИАРНАЯ АТРЕЗИЯ, ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кисельникова О.В., Мозжухина Л.И., Тейф В.А. и соавторы. Трудности диагностики синдрома гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста. Медицинский оппонент 2021; 1 (13): 36–41.

SUMMARY. Hyperbilirubinemia (increased retention of direct and/or indirect serum bilirubin) is an indispensable part of the jaundice syndrome. At the same time, it must be remembered that hyperbilirubinemia syndrome can be one of the early manifestations of a wide range of diseases of the hepatobiliary system, accompanied by cholestasis. Interpretation of the hyperbilirubinemia syndrome in newborns and young children has a special place in the modern practice of a primary care physician. Difficulties and mistakes can lead to serious consequences for a child's life. The article presents the clinical and anamnestic features of newborns and young children with hyperbilirubinemia syndrome to optimize diagnosis and management tactics.

KEYWORDS: YOUNG CHILDREN, HYPERBILIRUBINEMIA, CHOLESTASIS, BILIARY ATRESIA, GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE

FOR CITATION: Kiselnikova O.V., Mozzhukhina L.I., Teif V.A. et al. Difficulties in diagnosing hyperbilirubinemia in newborns and young children. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 1 (13): 36–41.

UDC 616.36-008.5

Difficulties in Diagnosing Hyperbilirubinemia in Newborns and Young Children

O.V. Kiselnikova¹, L.I. Mozzhukhina¹,
V.A. Teif², E.A. Panova², E.A. Kiselnikova¹,
A.A. Snigirev¹

¹ Yaroslavl State Medical University (YSMU) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

Введение

Под синдромом гипербилирубинемии понимают лабораторный феномен, при котором происходит повышение содержания прямого и/или непрямого билирубина в сыворотке крови. Это приводит к желтушному окрашиванию кожи, слизистых и склер. Гипербилирубинемия является

одним из распространенных состояний периода новорожденности и раннего возраста и достаточно часто встречается в практике педиатра. В большинстве случаев желтуха носит физиологический характер, считается пограничным состоянием и не требует лечения. Но необходимо помнить, что данный синдром может явиться одним из ранних проявлений широ-

кого спектра заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся холестазом [1, 2].

Основной показатель холестаза — прямая гипербилирубинемия. Она характеризуется повышением уровня конъюгированного (прямого) билирубина более 15% от общего уровня [2]. К клинической манифестации холестаза относятся желтушное окрашивание кожи, зуд, обесцвечивание кала. Все это обусловлено накоплением в крови веществ, которые в нормальных условиях экскретируются в желчь конъюгированного (прямого) билирубина, желчных кислот, холестерина.

Холестатические болезни печени отличаются большим разнообразием и разделяются по механизму формирования на идиопатические, obstructive (билиарная атрезия, кисты желчных протоков, в том числе болезнь Кароли, склерозирующий холангит, врожденный фиброз печени, желчнокаменная болезнь и сладж-синдром), инфекционные (вирусной [ЦМВ, ВИЧ], бактериальной этиологии [сепсис, сифилис]), токсические (лекарственное поражение печени, длительное парентеральное питание), связанные с врожденными нарушениями метаболизма (альфа-1-антитрипсиновой недостаточностью, муковисцидозом, галактоземией, тирозинемией, прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом вследствие нарушения экскреции желчных кислот), с эндокринопатиями (гипотиреозом, пангипопитуитаризмом) [3, 4, 5]. Эффективность лечения большинства данных заболеваний напрямую зависит от сроков его начала. В этой связи особую значимость приобретает ранняя диагностика состояний, сопровождающихся гипербилирубинемией. От знаний и умения врача-педиатра провести правильный дифференциальный диагноз зависит снижение вероятности развития острой и печеночной недостаточности, своевременное определение тактики ведения больного [6, 7].

Цель исследования: изучить клинико-анамнестические особенности новорожденных и детей раннего возраста с синдромом гипербилирубинемии для оптимизации диагностики и тактики ведения.

Материалы и методы. Проведен анализ 141 истории болезни детей с синдромом гипербилирубинемии в возрасте от 0 до 58 дней (средний возраст — 13 ± 7), находившихся в отделении патологии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» в период с июля по декабрь 2019 года. Анализировались данные анамнеза жизни исследуемых, в том числе особенности течения беременности у матерей пациентов, антропометрические сведения при рождении детей, клинические проявления дебюта заболеваний и сроки их возникновения. Оценивались результаты дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.

Пациенты были разделены на две группы. В основную включили 38 детей с прямой гипербилирубинемией (ПГ). В группу сравнения вошло 103 ребенка с непрямой гипербилирубинемией (НГ). Критерием ПГ являлось превышение показателя уровня конъюгированного (прямого) билирубина более 15% от общего уровня.

Математический анализ цифрового материала осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). При обработке данных для протяженных переменных рассчитывали

среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверными считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе перинатального анамнеза выявлено, что в группе детей с прямой гипербилирубинемией патологическое течение беременности регистрировалось достоверно чаще, чем в группе сравнения, и составило 86% случаев против 69; $p < 0,05$ (рис. 1).

При этом наиболее частыми отклонениями во время беременности у матерей в группе пациентов с ПГ были анемия (44%), ОРВИ (26%) и угроза прерывания (24%).

Изучение антропометрических данных при появлении на свет детей не выявило значимых отклонений. Показатели массы тела при рождении в группе пациентов с ПГ составили 3 100 (2 800–3 450) против 3 180 (2 930–3 620) г в группе сравнения, а индекс Кетле — 61,0 (57,3–63,0) против 61,9 (58,4–64,3) г/см соответственно ($p > 0,05$).

Основным клиническим синдромом у детей в этих группах явился кожный — в виде желтушного окрашивания кожи и склер. Выявлена достоверная разница сроков манифестации желтухи. В группе пациентов с НГ она отчетливо регистрировалась в первую неделю заболевания и составила 78 против 32% в группе пациентов с ПГ; $p < 0,05$. Ко второму месяцу жизни данное соотношение составило 18 против 28% соответственно (рис. 2). Кроме того, в основной группе в 11% случаев также были зарегистрированы эпизоды ахоличного стула. В группе пациентов с НГ изменения цвета кала не отмечалось.

Наиболее специфическим лабораторным маркером холестаза является повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Данный показатель достоверно чаще регистрировался в группе детей

Рисунок 1. Особенности перинатального анамнеза у детей с гипербилирубинемией

Figure 1. Features of the perinatal medical history in children with hyperbilirubinemia

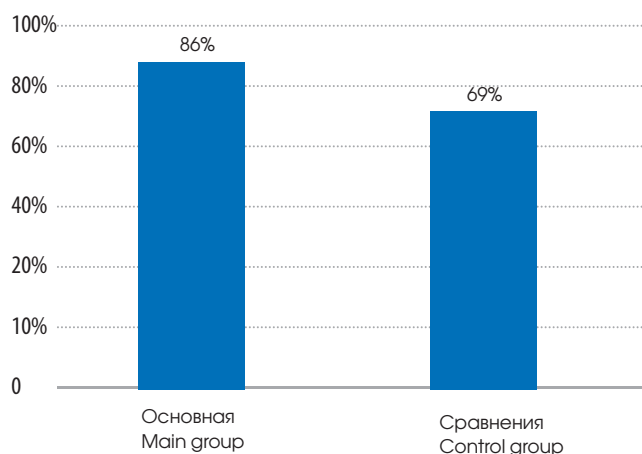
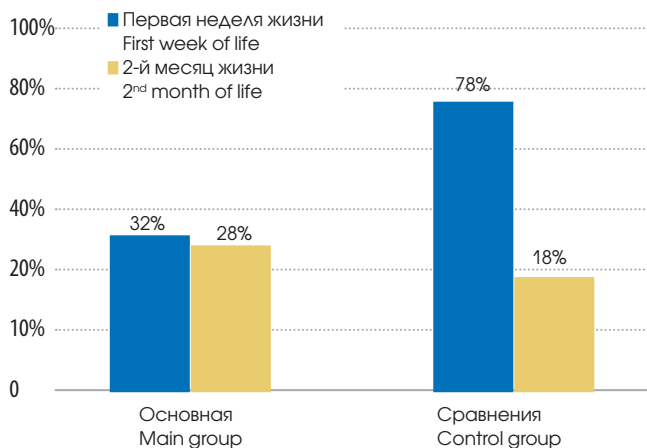


Рисунок 2. Синдром желтухи в структуре исследуемых групп

Figure 2. Jaundice the studied groups structure



с прямой гипербилирубинемией (85 против 73% соответственно). При этом медиана ГГТ составила 146 ЕД (128,0–191,5). В то время как в группе сравнения этот показатель соответствовал М — 89 ЕД (34–96). Достоверных различий по уровню щелочной фосфатазы, печеночных маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) получено не было.

Ультрасонография является основным скрининг-методом диагностики патологии печени и, соответственно, заболеваний, ассоциированных с холестазом.

Выявленные аномалии развития желчевыводящих путей при наличии определенных клинических проявлений позволяют на начальном этапе диагностического процесса предположить более грубые изменения билиарного тракта и обуславливают необходимость для углубленного обследования ребенка. При этом особое внимание приобретает техническая сторона проведения исследования младенцам. Как известно, визуализация желчного пузыря (и желчных протоков) должна проводиться строго натощак для исключения его сокращения. Данное требование достаточно сложно осуществить для обследования грудных детей. В итоге увеличивается риск исследования желчного пузыря в фазу сокращения. А это может привести к пропуску серьезной патологии со стороны гепатобилиарной системы.

При анализе результатов ультразвуковой диагностики желчевыводящих путей исследуемых групп детей обратили внимание на тот факт, что в половине случаев был зарегистрирован сокращенный желчный пузырь. Это, как указывалось выше, дает ложную картину и затрудняет диагностику. При повторных исследованиях натощак (с дальнейшей пищевой нагрузкой в виде кормления грудью или смесью) в группе пациентов с ПГ у четверых детей были зафиксированы различные варианты пороков желчного пузыря (рис. 3).

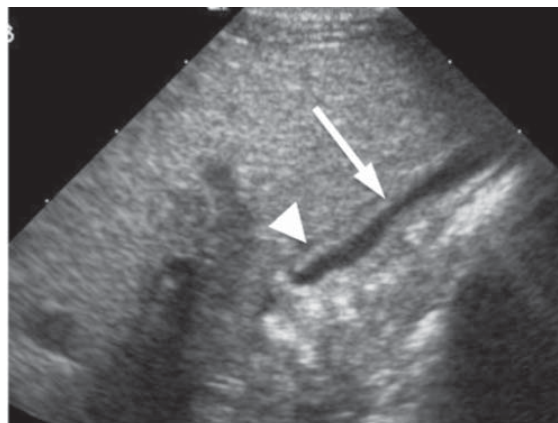
В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение. Двухмесячная девочка Э. поступила в отделение патологии новорожденных с жалобами на вялость, интенсивную желтуху, обесцвеченный кал.

Из анамнеза известно, что родители (мама — 21 год, папа — 27 лет) являются дальними родственниками: отец ребенка — двоюродный брат бабушки пациентки по материнской линии. От первой беременности четырехлетний мальчик с 8 месяцев страдает запорами. Ребенок состоит на учете у проктолога и гастроэнтеролога с диагнозом «хронические запоры, гипомоторный тип». Вторая беременность в 2018 году закончилась выкидышем на сроке 6 недель. Данная (третья) беременность протекала на фоне угрозы прерывания на 9-й, 12-й неделях, токсикоза первой половины, анемии, гестационного пиелонефрита на 25-й неделе. Вторые роды, на 38-й неделе, в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Масса при рождении — 3 350 кг, длина — 49 см. Окружность головы — 35 см, груди — 34 см. Оценка физического развития по шкале INTERGROWTH: нормальная длина и масса тела к гестационному возрасту. В первые сутки дважды отмечались эпизоды гипогликемии: 2,47; 2,6 ммоль/литр без коррекции. Желтуха появилась на вторые сутки жизни. При этом ребенок в фототерапии не нуждался. Пациентка была выписана на четвертые сутки жизни в удовлетворительном состоянии на грудном вскармливании. На десятые сутки переведена на смешанное вскармливание. На пятые сутки жизни, со слов мамы, стул стал более светлым, а на восьмые — приобрел ахоличный характер.

В возрасте одного месяца желтуха и стойкая ахолия по-прежнему сохранялись. Моча приобрела насыщенно-желтый цвет. При этом, по словам родителей, самочувствие девочки было не нарушено, аппетит сохранен, в массе за месяц она прибавила 850 г. Геморрагического синдрома не отмечалось. По месту жительства амбулаторно в возрасте 18 дней, а также одного месяца было выполнено копрологическое исследование. Обращали на себя внимание бесцветный цвет и большое количество нейтрального жира. Также в возрасте одного месяца было выполнено УЗИ: печень обычных размеров,

Рисунок 3. Эхографическое изображение желчного пузыря в виде тяжа при билиарной атрезии

Figure 3. Echographic image of the gallbladder in the form of a cord with biliary atresia



внутрипеченочные потоки не расширены, холедох тоже. Воротная вена — 4 мм. Желчный пузырь — 25 * 2,5 мм с перегибом в дне, содержимое однородное. Селезенка не увеличена. С предварительным диагнозом «желтуха, гепатит неуточненной этиологии» в возрасте одного месяца 28 дней девочка направлена в отделение патологии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница».

При поступлении состояние расценено как тяжелое. Самочувствие не нарушено. Масса — 5,076 кг; рост — 57 см. Аппетит сохранен, кормление усваивает. Интенсивная желтуха с зеленоватым оттенком. Печень: +2,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Моча насыщенно-желтая, окрашивает пеленки, стул ахоличный (рис. 4, 5, 6).

Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1.

По итогам дополнительных обследований у ребенка имели место клинические и лабораторные признаки холестаза. Дифференциальный диагноз проводился между синдромом Алажилля, билиарной атрезией, наследственными болезнями обмена веществ, а также заболеваниями с нарушением секреции желчных кислот [6, 9]. По результатам УЗИ почек/ЭХО КС данных о пороках развития со стороны органов мочевой системы и сердца выявлено не было. Это с большой долей вероятности

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований девочки Э., два месяца

Table 1. Results of laboratory tests of the girl E., two months old

Возраст Age	1 месяц 28 дней 1 month 28 days	Референтные значения Reference values
Билирубин общий, ммоль/л Total bilirubin, mmol/l	150,5	17,1
Билирубин прямой, ммоль/л Direct bilirubin, mmol/l	38,5	
АЛТ, Ед/л ALT, U/l	97,1	До 39 Up to 39
АСТ, Ед/л ААТ, U/l	156,6	До 51 Up to 51
Холестерин общий, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,7	2,69–5,43
ГГТ, Ед/л Gamma-GT, U/l	1 085	0–31
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l	1 021	До 300 Up to 300
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,91	3,3–5,6
АЧТВ APPT	49,7	29–39
Протромбиновое время Prothrombin time	16,1	
МНО INR	1,35	0,8–1,2
Протромбин по Квику Quick's value	57%	80–110%
Фибриноген г/л Fibrinogen g/l	3,27 3.27	1,8–3,5 1.8–3.5

Рисунок 4*. Внешний вид девочки Э., два месяца. Синдром желтухи

Figure 4*. The appearance of the girl E., two months old. Jaundice syndrome

* Здесь и далее — фото предоставлены с разрешения родителей.
* Hereinafter — photos are provided with the permission of the parents.



Рисунок 5*. Ахоличный стул ребенка Э., два месяца

Figure 5*. Acholic stool of child E., two months old



Рисунок 6*. Темный цвет мочи ребенка Э., два месяца

Figure 6*. Dark color of urine of child E., two months old



исключало синдром Алажилля. Была также выполнена тандемная масс-спектрометрия: данных о наследственных аминокислотопатиях, органических ацидуриях и дефектах митохондриального β-окисления нет. Результаты энзимодиагностики — отрицательные.

Немаловажным был тот факт, что итоги УЗИ, проведенного амбулаторно и в первые сутки госпитализации, не выявляли изменений со стороны билиарного тракта. Но при этом данные исследования проводились не натощак (девочка находилась на режиме вскармливания по требованию). С целью более детального изучения состояния желчных путей было решено сделать УЗИ строго натощак, с выдержанным интервалом голода (6 часов). Результаты исследования: толщина правой доли печени — 60 мм, левой доли — 30 мм. Желчные протоки не расширены, холедох тоже. Желчный пузырь: в виде тяжа 4 мм в диаметре, без содержимого в просвете. Селезенка: 70 * 18 мм, увеличена. Контуры ровные, четкие, структура однородная.

На основании анамнестических, клинических данных (синдром холестаза) результатов УЗИ (визуализация желчного пузыря в виде тяжа) девочке был выставлен предположительный диагноз «билиарная атрезия». В качестве патогенетической терапии пациентка получала урсодезоксихолевую кислоту в дозе 50 мг в сутки, витамины А, Е и Д. Ребенка направили в отделение хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где была проведена пункционная биопсия печени. Результаты: длина биоптата — 2 см. Архитектоника нарушена. В срезе фиксируются широкие соединительнотканые септы, окружающие ложные дольки. Центральная вена определяется в одном поле зрения. В соединительной ткани располагаются обильно пролиферирующие желчные протоки. Они деформированы, с узким просветом. В некоторых из них, расположенных по краю септ, определяются капли желчи. Протоки окружены воспалительными инфильтратами из нейтрофилов; единичные лимфоциты, эозинофилы. Инфильтраты проникают в дольку. Гепатоциты различных размеров. Встречаются многочисленные гигантские многоядерные. Цитоплазма гепатоцитов мелкозернистая. Желчь определяется в синусоидах и гепатоцитах перипортальной зоны. При проведении ШИК-реакции — неравномерное накопление ШИК-позитивного вещества в гепатоцитах. При обработке амилазой — в купферовских клетках — определяются гранулы амилазы негативного вещества. Окраска на медь — отрицательная. Железо накапливается в отдельных купферовских клетках. Коллаген первого типа не обнаружен, третьего типа — определяется в стенках сосудов. Выражено фоновое свечение.

Заключение: холестатическое поражение печени. Индекс склероза по Десмет — 4 балла (цирроз). Острый холангиолит. Морфологическая картина не противоречит диагнозу «атрезия желчных протоков». Нельзя исключить склерозирующий холангит. Таким образом, ребенку Э. в возрасте двух с половиной месяцев был выставлен окончательный диагноз: «синдром холестаза с высоким содержанием ГГТ». Атрезия желчных протоков.

С паллиативной целью пациентке Э. в возрасте 88 дней провели операцию Касаи. Диагноз после

оперативного вмешательства: «атрезия желчных протоков». Но с учетом позднего проведения операции возникли необратимые осложнения, связанные с прогрессирующим холангитом и портальной гипертензией. Таким образом, оперативное вмешательство у данного ребенка было неэффективным. Несмотря на некоторое клиническое улучшение в раннем постоперационном периоде (стабилизация самочувствия, осветление мочи, кратковременное окрашивание стула в коричневый цвет), в дальнейшем отмечалось прогрессирующее нарастание биохимических маркеров холестаза, цитолиза и геморрагического синдрома с исходом в билиарный цирроз. В четыре месяца девочка погибла от полиорганной недостаточности в исходе билиарного цирроза.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что, несмотря на типичный клинический симптомокомплекс (наличие типичного синдрома желтухи, нарастающей со второй недели жизни, постоянной ахолии стула в сочетании с биохимическими маркерами холестаза), диагноз был установлен достаточно поздно — в возрасте двух месяцев. Именно для билиарной атрезии важным моментом, определяющим прогноз заболевания и жизни ребенка, является ранняя диагностика для своевременной хирургической коррекции (выполнение операции Касаи: наложение портозентероанастомоза) как первого и важного этапа для трансплантации печени. Считается, что лучший результат оперативного лечения можно получить у пациента до месячного возраста. К этому времени более вероятно, что изменения в структуре печени будут менее выраженными, а создание пути оттока желчи (операция Касаи) позволит приостановить процесс развития цирроза печени. К сожалению, данная операция была выполнена ребенку в возрасте 88 дней, когда цирротический процесс принял необратимый характер.

Выводы

1. Синдром гипербилирубинемии у новорожденных и детей раннего возраста требует четкого дифференциального подхода.
2. Прямая гипербилирубинемия может явиться симптомом тяжелой патологии печени с неблагоприятным исходом. В дебюте у этих новорожденных наиболее значимыми клиническими проявлениями стали затяжная желтуха в неонатальном периоде и ахолия стула.
3. 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, рассматривается как первый значимый шаг в алгоритме дифференциальной диагностики врожденных холестатических болезней [9,10,11].
4. Важнейшим маркером холестаза является ГГТ.
5. Необходимо обратить внимание на УЗИ гепатобилиарной системы: для четкой визуализации желчных путей исследование должно проводиться строго натощак. Это позволит вовремя установить причину гипербилирубинемии и определить дальнейшую лечебную тактику.

Заключение

Своевременное, в течение первого месяца жизни, выявление причины гипербилирубинемии име-

ет большое значение, так как влечет за собой назначение соответствующей терапии, способствующей стабилизации процесса, улучшению состояния и качества жизни пациента.

Литература/References

1. Горяйнова А.Н., Анцупова М.А., Захарова И.Н. Желтухи здорового новорожденного: причины, течение, прогноз. Медицинский совет 2017; 19: 120–125. [Goryainova A.N., Antsupova M.A., Zakharova I.N. Jaundice in a healthy newborn: causes, course, prognosis. Medical Council 2017; 19: 120–125. (In Russ.)].
2. Дегтярева А.В. Атрезия внепеченочных желчных протоков. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2005; 6 (15): 8–16. [Degtyareva A.V. Atresia of the extrahepatic bile ducts. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2005; 6 (15): 8–16. (In Russ.)].
3. Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Володин Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома холестаза у новорожденных детей (рекомендации РАСПМ, проект). Вопросы практической педиатрии 2007; 1 (2): 55–63. [Degtyareva A.V., Mukhina Yu.G., Volodin N.N. Differential diagnosis and treatment of cholestasis syndrome in newborns (recommendations of the RASPM, draft). Practical Pediatrics Issues 2007; 1 (2): 55–63. (In Russ.)].
4. Волюнец Г.В., Хавкин А.И. Дисфункции билиарного тракта у детей. Медицинский оппонент 2018; 1 (3): 59–64. [Volynets G.V., Khavkin A.I. Dysfunctions of biliary tract in children. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2018; 1 (3): 59–64. (In Russ.)].
5. Кузьмин В.Н. Особенности внутрипеченочного холестаза у беременных. Медицинский оппонент 2020; 3 (11): 36–41. [Kuzmin V.N. Features of intrahepatic cholestasis in pregnant women. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2020; 3 (11): 36–41. (In Russ.)].
6. Захарова И.Н. Гепатомегалии у детей: пособие для врачей-педиатров. В кн.: Захарова И.Н., Пыков М.И., Горяйнова А.Н., Калоева З.В., ред. М.: Форте Принт, 2012. 136 с. [Zakharova I.N. Hepatomegaly in children: a guide for pediatricians. In the book: Zakharova I.N., Pykov M.I., Goryainova A.N., Kaloev Z.V., ed. M.: Forte Print, 2012. 136 p. (In Russ.)].
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Пыков М.И. и др. Синдром холестаза у детей. Руководство для врачей-педиатров. М.: АдамантЪ, 2006. [Korovina N.A., Zakharova I.N., Pykov M.I. et al. Cholestasis syndrome in children. A guide for pediatricians. M.: Adamant, 2006. (In Russ.)].
8. Кисельникова О.В., Разборова Л.А., Иванова Т.Ю. Синдром Алажиля у детей. Учебное пособие для врачей. Межрегиональный сборник лекций (издание второе). В кн.: Мозжухина Л.И., ред. Ярославль: Аверс Плюс, 2016: 102–111. [Kiselnikova O.V., Razborova L.A., Ivanova T.Yu. Alagille's syndrome in children. Textbook for doctors. Interregional collection of lectures (2nd edition). In the book: Mozzhukhin L.I., ed. Yaroslavl: Avers Plus, 2016: 102–111. (In Russ.)].
9. Ling S.C. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up. Can. J. Gastroenterol. 2007; 21 (11): 743–751.
10. Moyer V., Freese D.K., Whittington P.F. 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. 2004; 39 (2): 115–128.
11. Wang W. Studies of virus and immune system responses in biliary atresia. Int.J. Pediatr. 2006; 33: 270–271.

Вклад авторов. О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, В.А. Тейф, Е.А. Панова, Е.А. Кисельникова, А.А. Снигирев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. O.V. Kiselnikova, L.I. Mozzhukhina, V.A. Teif, E.A. Panova, E.A. Kiselnikova, A.A. Snigirev: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.03.2021.

Принята к публикации: 23.03.2021.

Article received: 18.03.2021.

Accepted for publication: 23.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кисельникова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.

Мозжухина Лидия Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.

Тейф Вера Абрамовна, врач-неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница». Адрес: 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27. Тел.: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Панова Елена Анатольевна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница». Адрес: 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 27. Тел.: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Кисельникова Екатерина Антоновна, студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.

Снигирев Алексей Аркадьевич, студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.

* Адрес: 150003, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Тел.: +7 (4852) 59-34-92. E-mail: ysmupriem@mail.ru.

AUTHORS INFORMATION

Kiselnikova Olga Viktorovna, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Mozzhukhina Lidiya Ivanovna, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute for Graduate Studies, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Teif Vera Abramovna, neonatologist, Head of the Neonatal Pathology Department at the Regional Children's Clinical Hospital. Address: 150042, Yaroslavl, 27 Tutaevskoe highway. Phone: +7 (4852) 55-08-80. E-mail: adm@odkb76.ru.

Panova Elena Anatolyevna, neonatologist of the Department of Pathology of Newborns of GBUZ YAO «Regional Children's Clinical Hospital». Address: 150042, Yaroslavl, 27 Tutaevskoe highway. Phone: +7 (4852) 55-08-80.

E-mail: adm@odkb76.ru.

Kiselnikova Ekaterina Antonovna, 5th year student of the pediatric faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Snigirev Alexey Arkadievich, 5th year student of the pediatric faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

* Address: 150003, Yaroslavl, 5 Revolyutsionnaya St. Phone: +7 (4852) 59-34-92. E-mail: ysmupriem@mail.ru.