

Г.В. Курило^{1,2}

Стратегії хірурга-трансплантолога у випадках холестатичних жовтяниць у дітей перших місяців життя

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», Центр дитячої хірургії відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 3(147): 60-66; doi 10.15574/SP.2025.3(147).6066

For citation: Kurylo HV. (2025). Transplant surgeon's strategies in cases of cholestatic jaundice in children of the first months of life. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(147): 60-66. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).6066.

Мета – вивчити особливості дифдіагностування холестатичних жовтяниць у дітей перших місяців життя, терміни і методи консервативного і/або хірургічного лікування до розвитку непоправних циротичних змін печінки.

Матеріали і методи. Об'єкт дослідження – 274 дитини віком від 1 до 8,5 місяця із клініко-біохімічними, інструментальними ознаками гепато-білярної патології на фоні затримки фізичного і нервово-психічного розвитку. Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні методи, визначення маркерів генетичних захворювань, вірусних гепатитів, TORCH інфекцій; гістологічні дослідження біоптатів печінки, мультидисциплінарні консиліуми.

Результати. Під час обстеження дітей отримано такі результати: хвороба і синдром Байлера – 2, синдром Алажила – 4, тирозинемія – 1, дефіцит α -антитрипсину – 1, хвороба Каролі – 1, галактоземія – 1, позалічківкові кисти холедоха – 2, біліарна атрезія (БА) – 56, неонатальні гепатити – 186 дітей. На тлі лікування (консервативного і хірургічного) поліпшилися або нормалізувалися біохімічні й клінічні показники. При деяких орфанних захворюваннях трансплантація печінки (ТП) у семи дітей забезпечила повноцінне якісне життя. Термін хірургічних втручань (операція Kasai, OK) у випадках БА становив до 60 діб життя. Обсяги хірургічних втручань залежали від форми і виду БА, показів до ТП. У 37 дітей із БА проведено ТП. Померло троє дітей із холестатичним гепатитом через супутні множинні вроджені вади розвитку і критичні вроджені вади серця і крупних судин.

Висновки. Діагностування метаболічних спадкових орфанних холестатичних захворювань слід починати з неонатального скринінгу, але на цей час не для всіх цих захворювань наявний в Україні. Тому навіть до віку 1 місяць слід діагностувати орфанні захворювання з холестазом. ТП показана пацієнтам, у яких холестатичний процес діагностований пізно, у разі виникнення рецидивних холангів після ОК, наявності загрози формування мультиорганної недостатності.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жовтяниця, біліарна атрезія, хвороба Байлера, синдром Алажила, діти, трансплантація печінки, хронічний холестаз, метаболічні хвороби, хвороба Каролі.

Transplant surgeon's strategies in cases of cholestatic jaundice in children of the first months of life

H.V. Kurylo^{1,2}

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

²Communal non-profit enterprise «Lviv Territorial Medical Association «Multidisciplinary Clinical Hospital of Intensive Treatment Methods and Emergency Medical Care», Children's Surgery Center of the Separate Unit «Saint Nicholas Hospital», Ukraine

Aim – to study the features of differential diagnosis of cholestatic jaundice in children of the first months of life, the terms and methods of conservative and/or surgical treatment before the development of irreversible cirrhotic changes in the liver.

Materials and methods. The object of the study was 274 children aged 1 to 8.5 months with clinical, biochemical, instrumental signs of hepatobiliary pathology against the background of delayed physical and neuropsychiatric development. The research methods included, in addition to general clinical, instrumental, determination of markers of genetic diseases, viral hepatitis, TORCH infections; histological studies of liver biopsies, multidisciplinary consultations.

Results. During the examination of children, the following results were obtained: Bayler's disease and syndrome – 2, Alazhil syndrome – 4, tyrosinemia – 1, α -antitrypsin deficiency – 1, Caroli's disease – 1, galactosemia – 1, extrahepatic choledochal cysts – 2, biliary atresia (BA) – 56, neonatal hepatitis – 186 children. Against the background of treatment (conservative and surgical), biochemical and clinical indicators improved or normalized. In some orphan diseases, liver transplantation (LT) in seven children ensured a full-fledged quality of life. The term of surgical interventions (Kasai operation, LT) in cases of BA was up to 60 days of life. The volume of surgical interventions depended on the form and type of BA, indications for LT. LT was performed in 37 children with BA. Three children with cholestatic hepatitis died due to concomitant multiple congenital malformations and critical congenital malformations of the heart and large vessels.

Conclusions. Diagnosis of metabolic hereditary orphan cholestatic diseases should begin with neonatal screening, but at present it is not available for all these diseases in Ukraine. Therefore, even before the age of 1 month, orphan diseases with cholestasis should be diagnosed. LT is indicated for patients in whom the cholestatic process is diagnosed late, in case of recurrent cholangitis after KO, and in the presence of a threat of multiorgan failure.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee. Informed consent was obtained from the children's parents for the study.

The author declares that there is no conflict of interest.

Keywords: jaundice, biliary atresia, Bayler's disease, Alagille syndrome, children, liver transplantation, chronic cholestasis, metabolic diseases, Caroli's disease.

Вступ

Жовтяниці з періоду новонародженості виявляються у 60% доношених і 80% недоношених дітей та в більшості випадків не потребують лікування. Але в 10% немовлят може розвинути патологічна жовтяниця як прояв серйозного захворювання, особливо холестатичної природи різної етіології (генетичні, метаболічні захворювання, вроджені структурні аномалії внутрішньо- і позапечінкових жовчних систем, генералізовані інфекції, синдром згущення жовчі на тлі значного гемолізу різного генезу унаслідок тривалого парентерального харчування, особливо недоношених дітей) [1,3,7,16,17,22].

Своєчасне діагностування, консервативне і/або хірургічне лікування – запорука збереження здоров'я і життя цих дітей, що попереджає неоправдані мультиорганні зміни [3,16,17].

Мета дослідження – вивчити особливості дифдіагностування жовтяниць (особливо – холестатичних жовтяниць) у дітей перших місяців життя, терміни і методи консервативного і/або хірургічного лікування до розвитку неоправданих циротичних змін печінки і виникнення мультиорганної недостатності.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – 274 дитини віком від 1 до 8,5 місяця у зв'язку з підвищенням рівня прямого білірубіну в крові як причини жовтяниці, гіпо- і ахолії калу, потемніння сечі, наявності геморагічного синдрому, із затримкою фізичного (ФР) і нервово-психічного розвитку (НПР). Обстежено за період 2009–2024 рр. у хірургічному відділенні Центру хірургії відокремленого підрозділу (ВП) «Лікарня Святого Миколая» Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» 1 ТМО м. Львова) (до 01.12.2021 – КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», з 31.07.2018 – Комунальна міська дитяча клінічна лікарня м. Львова, раніше – Львівська міська дитяча клінічна лікарня).

У 12 дітей холестаз зумовлений гемолізом еритроцитів (резус- і АВ0-несумісність матері і дитини, великі кефалогематоми і гематоми селезінки, печінки). У цих випадках виявлено синдром згущення жовчі, засостовано консервативні ме-

тоди лікування (жовчогінну терапію – магнію сульфат, урсодезоксихолеву кислоту, пробіотики, сорбенти) у фізіологічних дозах.

У 6 недоношених дітей виявлено холестах після тривалого (3–7 тижнів) парентерального харчування, лікування яких було аналогічним, але проводилося після генетичних тестів на спадкові метаболічні, орфанні захворювання (хвороба (ХБ) і синдром Байлера (СБ), синдром Алажиля (СА), тирозинемія (ТЕ), дефіцит $\alpha 1$ -анти-трипсину (ДААТ), хвороба Каролі (ХК), муковісцидоз, галактоземія (ГЕ), позапечінкові кісти холедоха (ПКХ), неонатальні гепатити (НГ)). Генетичні обстеження проведено всім дітям із холестазом. Такі обстеження виконано коштом батьків в українських і зарубіжних лабораторіях за сприяння Державної установи «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСП НАМНУ»). Обо'язково враховано дані неонатального скринінгу, перелік якого змінювався в різні роки.

Усім дітям із холестазом визначено маркери TORCHs-інфекцій, вірусних гепатитів В, С.

Диференційний діагноз проведено із застосуванням загальноклінічних, біохімічних, інструментальних методів дослідження (ультразвукове дослідження, пункційної і/або лапараскопічної біопсії печінки з гістологічним дослідженням і фіброезофагогастроуденоскопією під загальним знеболюванням). Біопсія печінки є складною для визначення етіології процесу і основним джерелом розмежування між біліарною атрезією (БА) і НГ із подібними клінічними й лабораторними показниками. Холестатичні захворювання в клінічних проявах залежать від етіології. Характерними є підвищення прямої фракції білірубіну, холестерину, лужної фосфатази, γ -глутаматтрансферази, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатаміно-трансферази (АСТ), жовчних кислот, лейкоцитозу та анемії. Але клінічні прояви рідко дають змогу запідозрити причину.

Створено мультидисциплінарну команду фахівців 1 ТМО за участю педіатра, гастроентеролога, психоневролога, уролога, нефролога, отоларинголога, кардіолога, кардіохірурга, генетикк.

Визначено ФР за гармонійністю, індексом маси тіла (ІМТ), а НПР – за ступенем відставання й індексом QD.

Оцінено ФР за однимірірними оціночними шкалами з розмахом коливань (максимальні і міні-

Таблиця 1

Характеристика величини QD

Величина QD	Класифікація
130 і більше	Дуже високий розвиток
120–129	Високий
111–120	Нормальний
90–110	Середній нормальний
80–89	Слабкий нормальний
70–79	Межові випадки
69 і менше	Дебільність

німальні значення), центральною тенденцією (медіаною упорядкованого ряду) і 8 центильними інтервалами: 4 і 5 інтервали характеризують гармонійний розвиток (ГР); 3 і 6 – дисгармонійний розвиток (ДГР); 1, 2, 7, 8 – різко дисгармонійний розвиток (РДГР) [5,19].

Визначено ІМТ за стандартною формулою [31].

Оцінено НПР за ступенем затримки від 1 до 7 показників, зокрема, І ступінь – 1–2 показники, II ступінь – 3–4 показники, III ступінь – 5–7 показників [19].

Коефіцієнт розвитку (QD) – це інтегральна оцінка НПР за формулою розумового розвитку: $QD = \frac{ВПР \times 100}{KB}$,

де ВПР – вік психічного розвитку (табл. 1), KB – календарний (хронологічний) вік [19].

Вивчено показники крові, ФР, НПР до і після лікування (консервативного і/або хірургічного, включно з трансплантацією печінки (ТП)).

Призначено консервативне лікування: урсодезоксихолеву кислоту, вітаміни А, Е, D, К, холестираміні, пробіотики. У разі спадкових метаболічних захворювань призначено патогенетичну терапію відповідно до кожної нозології хвороби на тлі корегування харчування сумішами спеціального призначення згідно з чинними протоколами МОЗ України [23–28].

Статистичну обробку даних проведено за допомогою пакету «Excel» програм «Microsoft Word 2016». Під час аналізу розраховано середні величини (M), їх дисперсію (σ^2). Достовірність середніх величин оцінено за критерієм Стюдента (t). Результати прийнято достовірними при $p < 0,05$ [8].

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом університету. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час обстеження дітей отримано такі результати. ХБ і СБ – 2 дитини, СА – 4 дитини, ТЕ – 1 дитина, ДААТ – 1 дитина, ХК – 1 дитина, ГЕ – 1 дитина, ПКХ – 2 дитини, БА – 56, НГ – 186. Померло троє дітей із холестатичним гепатитом через супутні множинні вроджені вади (ВВ) розвитку і критичні ВВ серця і крупних судин.

Дефіцит $\alpha 1$ -антитрипсину (інгібітора протеаз) розвивається за наявності в пацієнта генотипу PiZZ мутації гена в 14-й хромосомі. Єдиним методом лікування цього захворювання є ТП [29]. Основним проявом є холестази у неонатальному віці зі швидким розвитком цирозу печінки (ЦП) [18,29]. Пацієнт із ДААТ після встановлення діагнозу має розпочати обстеження та підготовку до ТП, що дасть у пост-ТП періоді нормальний рівень ААТ. Ми спостерігали за двома пацієнтами з цим захворюванням, виявленим до місячного віку. В обох значно погіршився стан після 9-місячного віку: ХГ, печінкова недостатність, затримка ФР і НПР. В обох випадках виконано родинну ТП з успішним результатом.

У 72% обстежених дітей із холестазом виявлено носійство маркерів цитомегаловірусної інфекції.

Трансплантацію печінки проведено одній дитині з ХК. Це рідкісне вроджене захворювання, що характеризується кістозною трансформацією внутрішньопечінкових жовчних шляхів із розвитком внутрішньопечінкового холестазу, холангіту і вторинного біліарного ЦП [4,6,28]. Більшість хворих пацієнтів із ХК мають вроджений фіброз печінки і синдром портальної гіпертензії. Особливістю ХК у дітей може бути часткове ураження кістозною трансформацією жовчовивідних шляхів окремих сегментів або долі печінки. Це дає змогу провести хірургічне корегування шляхом резекції хворої частини і збереження в пацієнта власного органа за нормального його функціонування.

У разі тотального ураження печінки, що виявлено і в наведеному нами випадку, ТП була єдиним ефективним методом лікування. За тривалого некорегованого випадку захворювання існує висока імовірність виникнення холангіокарциноми. Тому терміни ТП при ХК мають бути скореговані з урахуванням можливих вторинних ускладнень.

Таблиця 2

Динаміка вивчених показників у дітей із метаболічними спадковими орфаними захворюваннями печінки

Показник	Нормативне значення	Динаміка показників											
		ДААТ N=1		ТЕ N=1		ГЕ N=2		ХК N=1		СБ N=2		СА N=4	
		до	після	до	після	до	після	до	після	до ТП	після ТП	до ТП	після ТП
Прямий білірубін, Од/л	<3,42	82,3	3,8	94,2	4,01	93,4	4,1	64,3	4,0	69,3	4,06	94,2	5,4
						88,2	3,4					85,1	3,2
												74,3	4,0
												69,2	3,7
АЛТ, Од/л	31–38	114	39	89	41	124	40	93	34	132	39	108	41
						141	36					124	38
												98	32
												132	44
АСТ, Од/л	32–40	131	41	121	34	98	36	104	42	118	36	164	36
						93	34					132	34
												142	33
												148	38
Фібриноген, г/л	2–4	0,9	2,2	1,2	3,4	1,2	3,2	1,7	3,2	1,1	2,4	1,4	3,2
						0,8	2,7					1,2	3,4
												1,7	2,9
												1,0	2,3
Тромбоцити, $\times 10^{12}/л$	125–150	75	124	62	131	62	121	84	142	72	130	75	128
						64	134					74	134
												63	141
												62	136
Оцінювання ФР	ГР	ДГР	ГР	ДГР	ГР	ДГР	ГР	ДГР	ГР	ДГР	ГР	ДГР	ГР
						ДГР	ГР					ДГР	ГР
						ДГР	ГР					ДГР	ГР
												ДГР	ГР
ІМТ, кг/м ²	14–17	12,1	14,3	11,2	13,6	11,2	14,2	11,2	14,3	12,1	15,2	12,2	14,2
						11,7	15,4					11,4	13,6
												11,3	13,4
												12,9	16,0
Затримка НПР, % дітей / ступінь	0 / 0	100/2	100/0	100/2	100/0	100/2	100/0	100/2	100/0	100/2	100/0	100 / 2	100/0
						100/2	100/0					100 / 2	100/0
												100 / 2	100/0
												100 / 1	100/0
QD, Од	110–130	84	121	78	134	89	115	90	123	92	128	94,11	112,4
						86	121					92,3	126
												84,7	131
												86,0	142

Галактоземію діагностовано в однієї 3-місячної дівчинки, яка спостерігається нами вже до 6-річного віку на тлі специфічного патогенетичного і симптоматичного лікування, не потребує хірургічного втручання. ГЕ виявлено у 2 пацієнтів ще

до впровадження неонатального скринінгу на цю патологію у віці 1,5 місяця. Специфічне харчування, консервативна терапія профілакували ЦП.

Синдром Алажиля (хвороба гіпоплазії жовчовивідних шляхів і дуктопенії) виявлено

Таблиця 3

Динаміка вивчених показників у дітей із біліарною атрезією (після ОК і ТП)

Показник	Нормативне значення	Динаміка показників		
		до лікування (n=56)	після ОК (n=56)	після ТП (n=35)
Прямий білірубін, Од/л	<3,42	108,2±2,1 (p<0,05)	4,02±0,3 (p<0,05)	3,4±0,2 (p<0,05)
АЛТ, Од/л	31–38	186,4±3 (p<0,05)	37,4±1,2 (p<0,05)	36,4±0,4 (p<0,05)
АСТ, Од/л	32–40	172,2±2,0 (p<0,05)	36,1±1,4 (p<0,05)	42,4±1,2 (p<0,05)
Фібриноген, г/л	2–4	0,58±0,1 (p<0,05)	2,5±0,4 (p<0,005)	4,2±0,5 (p<0,05)
Тромбоцити, ×10 ¹² /л	125–150	61,2±2,4 (p<0,005)	116,2±1,6 (p<0,005)	132,2±0,3 (p<0,005)
Оцінювання ФР	ГР	РДГР	ДГР	ГР
ІМТ, кг/м ²	14–17	10,9±0,3 (p<0,005)	14,1±0,2 (p<0,005)	16,8±0,3 (p<0,005)
Затримка НПР, % дітей / ступінь	0 / 0	100 / II	100 / 0	100 / 0
QD, Од	110–130	84,3±0,3 (p<0,005)	126,2±1,4 (p<0,005)	128,1±0,3 (p<0,005)
Якість життя: тривожність, бали	<17	41,4±0,6 (p<0,005)	8,2±0,4 (p<0,005)	14,0±0,3 (p<0,005)

в 4 пацієнтів. Це аутосомно-домінантне генетичне захворювання є наслідком спадкової мутації гена *JAG 1* у хромосомі 20p12 [14,15]. Характерними є (як і для більшості холестатичних захворювань печінки в дітей) жовтяниця, але є і особливий фенотип форми обличчя, ВВ серця (найчастіше – стеноз легеневої артерії), синдром метелика на рентгенографії грудного відділу хребта, офтальмологічна аномалія (задній ембріотоксон), затримка ФР і НПР. На біопсії печінки при СА визначається значна гіпоплазія жовчних протоків і дуктопенія. Прогресуючий шкірний свербіж, часті переломи, гіперліпідемія, значні порушення ФР і НПР, ксантоматоз, що найчастіше призводять до ТП у пацієнтів із СА, незважаючи на відсутність термінального ураження печінки при цьому захворюванні [13–16,20,21].

Трансплантації печінки інколи потребують пацієнти з СБ – захворюванням деструктивних змін мембрани гепатоцита в місці переходу в каналикул, чим викликається блок секретії жовчі з гепатоциту і ураження клітини. Це генетичне аутосомно-рецесивне захворювання є наслідком дефекту локусу 21–22 у 18-й хромосомі [9,11,17]. У прогресуючому стані захворювання викликає значні холестатичні зміни: свербіж, відставання у ФР і НПР, інколи є причиною ТП у періоді до розвитку вторинного біліарного ЦП [2,9,17]. У нас таких пацієнтів було двоє.

Позапечінкову БА з кістами холедоху виявлено і успішно прооперовано у 2 дітей віком 6 тижнів. За подальшого спостереження за цими дітьми протягом 12 років не виявлено відхилень у стані здоров'я.

Біліарну атрезію діагностовано у 56 дітей, їм проведено операцію Касаї (ОК) [3,10,12].

У 37 дітей проведено ТП. У 5 дітей із БА після ОК у різні терміни післяопераційного періоду розвинулися інфекційно-запальні холангіти внаслідок внутрішньоутробного тривалого мультирезистентного інфікування, яке не вдалося санувати перед ОК. Тому цим дітям після повторної діагностики і санації інфекції виконано ТП у короткі терміни (у віці 8,5–13,5 місяця з масою 6,5–9 кг).

За даними таблиці 2, лікувальне харчування у 2 дітей із ГЕ і патогенетичне лікування ТЕ в 1 дитини виявилися ефективними: нормалізувалися всі печінкові проби, фібриноген, відновився вміст тромбоцитів. ФР став гармонійним, ІМТ досягнув нормативних значень. Затримки НПР не було, коефіцієнт QD не відрізнявся від норми.

При інших орфанних захворюваннях (ДААТ – у 2 дітей, ХК – в 1 дитини, СБ і ХБ – у 4 дітей, СА – у 2 дітей) ТП забезпечила цим дітям повноцінне якісне життя, про що свідчить нормалізація печінкових проб, фібриногену, рівня тромбоцитів, відновлення показників ФР і НПР (табл. 2).

За даними таблиці 3, ОК нормалізувала вивчені показники (печінкові проби, фібриноген, тром-

боцити, ФР і ННР). Але в 35 дітей за 10–16 місяців після ОК унаслідок рецидивних холангітів, викликаних мультирезистентною флорою на тлі внутрішньоутробного лікування, довелося провести ТП, яка була успішною.

Вчасно проведена ОК сприяла створенню умов для відновлення маси тіла дітей, проведення вакцинації і дотримання всіх необхідних передумов успішної ТП.

Біліарна атрезія є найчастішим холестатичним захворюванням раннього віку, що може призводити до фатальних наслідків. Без лікування дитина доживає максимум до 18–19 місяців. Ефективним методом хірургічного лікування є портоентеростомія за Касаї (ОК), виконана в термін до 60 діб. У разі позитивних результатів операції пацієнт може перебувати в стабільному стані з власним органом понад 10 років. Прогноз необхідності ТП у таких дітей залежить від наростання проявів печінкової недостатності, неврологічної симптоматики і значного погіршення загального стану [30].

У 186 дітей холестаз був проявом НГ вродженої етіології. Цих дітей лікували в педіатричних відділеннях консервативно.

Висновки

Жовтяниця в дітей першого року життя завжди є «terra incognita», діагностування якої потребує мультидисциплінарного підходу.

Холестатичні жовтяниці в дітей перших місяців життя зумовлюють потребу комплексного диференційованого швидкого мультидисциплінарного діагностичного процесу із залученням

генетичних досліджень і вчасних хірургічних втручань.

Термін хірургічних втручань (ОК) у випадках БА становить до 60 діб життя. Обсяг операцій при БА залежить від форми і виду БА (ОК, ТП).

Діагностування метаболічних спадкових орфанних холестатичних захворювань слід починати з неонатального скринінгу, але на цей час не для всіх цих захворювань він є в Україні. Тому навіть до віку 1 місяць слід провести діагностування орфанних захворювань із холестазами.

Трансплантація печінки показана пацієнтам, у яких холестатичний процес діагностований пізно, у разі рецидивних холангітів після ОК, коли існує загроза формування мультиорганної недостатності.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на розроблення термінів, методів, шляхів своєчасного консервативного і хірургічного лікування холестатичних захворювань печінки з урахуванням можливостей генетичного діагностування, дослідження їхнього впливу на різні показники комплексного клініко-лабораторно-інструментального обстеження дітей, можливі імунологічні корекції.

Подяка. За співпрацю в комплексній мультидисциплінарній команді колективом Першого ТМО м. Львова в особі генерального директора, доктора філософії Самчука Олега Олеговича; ДУ «ІСП НАМНУ» в особі в.о. директора, д. мед.н. Акоюн Гаяне Рубенівни, генетичним лабораторіям США, Польщі, Бельгії.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abbey P, Kandasamy D, Naranje P. (2019, Sep). Neonatal Jaundice. Indian J Pediatr. 86(9): 830-841. Epub 2019 Feb 21. doi: 10.1007/s12098-019-02856-0. PMID: 30790186.
2. Antala S, Taylor SA. (2022, Aug). Biliary Atresia in Children: Update on Disease Mechanism, Therapies, and Patient Outcomes. Clin Liver Dis. 26(3): 341-354. Epub 2022 Jun 25. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.001. PMID: 35868678; PMCID: PMC9309872.
3. Brahee DD, Lampl BS. (2022, Apr). Neonatal diagnosis of biliary atresia: a practical review and update. Pediatr Radiol. 52(4): 685-692. Epub 2021 Jul 31. doi: 10.1007/s00247-021-05148-y. PMID: 34331566.
4. Brown ZJ, Baghdadi A, Kamel I, Labiner HE, Hewitt DB, Pawlik TM. (2023, Jan). Diagnosis and management of choledochal cysts. HPB (Oxford). 25(1): 14-25. Epub 2022 Oct 5. doi: 10.1016/j.hpb.2022.09.010. PMID: 36257874.
5. De Onis M. (2015). The WHO Child Growth Standards. World Rev Nutr Diet. 113: 278-294. doi: 10.1159/000360352. PMID: 25906897.
6. Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. (2020, Aug 21). Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. World J Gastroenterol. 26(31): 4718-4728. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4718. PMID: 32884228; PMCID: PMC7445861.
7. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL et al. (2017, Jan). Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 64(1): 154-168. doi: 10.1097/MPG.0000000000001334. PMID: 27429428.
8. Glantz SA. (2012). Primer of Biostatistics, Seventh Edition. Stanton A. Glantz. McGraw-Hill Professional: 320.
9. Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. (2018, Sep 10). Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. Hepat Med. 10: 95-104. doi: 10.2147/HMER.S137209. PMID: 30237746; PMCID: PMC6136920.
10. Harada A, Kurobe M. (2022, Jan). Neonatal portal thrombosis in biliary atresia after Kasai procedure. Pediatr Int. 64(1): e15262. doi: 10.1111/ped.15262. PMID: 35938607.

11. Hassan S, Hertel P. (2022, Aug). Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis.* 26(3): 371-390. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.003. PMID: 35868680.
12. Hussain MH, Alizai N, Patel B. (2017, Feb). Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 52(2): 264-267. Epub 2016 Nov 14. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.022. PMID: 28007417.
13. Kim BJ, Fulton AB. (2007). The genetics and ocular findings of Alagille syndrome. *Semin Ophthalmol.* 22(4): 205-210. doi: 10.1080/08820530701745108.
14. Krantz ID, Colliton RP, Genin A et al. (1998). Spectrum and frequency of jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet.* 62(6): 1361-1369. doi: 10.1086/301875.
15. Kriegermeier A, Wehrman A, Kamath BM, Loomes KM. (2018). Liver disease in Alagille syndrome. In: Kamath B, Loomes K, editors. *Alagille Syndrome*. Cham: Springer. doi: 10.1007/978-3-319-94571-2_4.
16. Kurylo HV. (2024). Alagille syndrome in the clinical practice of a paediatric surgeon. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 2(83): 49-56. [Курило ГВ. (2024). Синдром Алажиля в клінічній практиці дитячого хірурга. *Дитяча хірургія (Україна)*. 2(83): 49-56]. doi: 10.15574/PS.2024.83.49.
17. Kurylo HV. (2024). Byler's disease: conservative and surgical treatment strategies. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 3(84): 117-123. [Курило ГВ. (2024). Хвороба Байлера: консервативні і хірургічні стратегії лікування. *Дитяча хірургія (Україна)*. 3(84): 117-123]. doi: 10.15574/PS.2024.3(84).117123.
18. Marando M, Rayroux C, Bergeron A. (2022, Nov 16). Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Rev Med Suisse.* 18(804): 2169-2174. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.804.2169. PMID: 36382978.
19. Maydannik VH, Burlay VH, Hnateyko OZ, Duka KD, Nechytaylo YuM. (2018). *Propedevtychna pediatriya. Pidruch. dlya stud. vyshch. med. navch. zakl. IV rivnya akredytatsiyi. Za red. Maydannik Vitaliy Hryhorovych. Vyd. 2-he, vypr. ta dopov. Vinnytsya: Nova knyha: 163.* [Майданник ВГ, Бурлай ВГ, Гнатейко ОЗ, Дука КД, Нечитайло ЮМ. (2018). Пропедевтична педіатрія. Підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. За ред. Віталій Григорович Майданник. Вид. 2-ге, випр. та допов. Вінниця: Нова книга: 163.]
20. McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, Piccoli DA, Emerick KM et al. (2002). Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation.* 106(20): 2567-2574. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000037221.45902.69>.
21. Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. (2022). Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *Journal of Multidisciplinary Healthcare.* 15: 353. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S295441>.
22. Mitra S, Rennie J. (2017, Dec 2). Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 78(12): 699-704. doi: 10.12968/hmed.2017.78.12.699. PMID: 29240507.
23. MOZ Ukrayiny. (2021). Pro zatverdzhennya standartiv medychnoyi dopomohy pry virusnomu hepatyti B u ditey. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 15.01.2021 No.48. [МОЗ України. (2021). Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті В у дітей. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 №48].
24. MOZ Ukrayiny. (2021). Pro zatverdzhennya standartiv medychnoyi dopomohy pry virusnomu hepatyti C u ditey». Nakaz MOZ Ukrayiny vid 15.01.2021 №50. [МОЗ України. (2021). Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дітей. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 №50].
25. MOZ Ukrayiny. (2023). Pro zatverdzhennya Unifikovanoho klinichnoho protokolu spetsializovanoyi medychnoyi dopomohy «Zhovtyanytsya novonarodzenykh ditey». Nakaz MOZ Ukrayiny vid 27.04.2023 roku No.783. [МОЗ України. (2023). Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги «Жовтяниця новонароджених дітей». Наказ МОЗ України від 27.04.2023 року №783].
26. Reiestr medyko-tekhnologichnykh dokumentiv. (2021). Virusnyi hepatyt B. [Реєстр медико-технологічних документів. (2021). Вірусний гепатит В]. URL: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-taklinichni-nastanovy/item/76-virusnyi-hepatyt-v>.
27. Reiestr medyko-tekhnologichnykh dokumentiv. (2021). Virusnyi hepatyt C. [Реєстр медико-технологічних документів. (2021). Вірусний гепатит С]. URL: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/82-virusnyi-hepatyt-s>.
28. Shi W, Yang AM. (2021, Oct 26). Caroli disease: an update on pathogenesis. *Chin Med J (Engl)*. 134(23): 2844-2846. doi: 10.1097/CM9.0000000000001827. PMID: 34711722; PMCID: PMC8667984.
29. Teckman JH, Jain A. (2014, Jan). Advances in alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 16(1): 367. doi: 10.1007/s11894-013-0367-8. PMID: 24338605.
30. Vasudevan AK, Shanmugam N, Rammohan A, Valamparampil JJ, Rinaldhy K, Menon J et al. (2023, Dec). Outcomes of pediatric liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Transplant.* 27(8): e14600. Epub 2023 Sep 7. doi: 10.1111/petr.14600. PMID: 37675889.
31. Weir CB, Jan A. (2023, Jun 26). BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls*.

Відомості про авторку:

Курило Галина Василівна – к.мед.н., асистент каф. хірургії та трансплантології ФПО ЛНМУ ім. Д. Галицького; м. Львів, вул. Пекарська, 69. Лікар-хірург дитячий КНП «ЛТМО «Багатопрофільна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», Центр дитячої хірургії відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая». Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. <https://orcid.org/0009-0006-8586-2559>.
Стаття надійшла до редакції 11.02.2025 р., прийнята до друку 08.04.2025 р.