

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «29» июня 2017 года
Протокол №24

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АТРЕЗИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
Q44.2	Атрезия желчевыводящих путей

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

Б/х	биохимический
ОАК	общий анализ крови
МНО	международное нормализованное отношение
ЖК	женская консультация
УЗИ	ультразвуковое исследование
МРПХ	магнитно-резонансная панкреатохолография
КТ	компьютерная томография
МРТ	магниторезонансная томография
ОДБ	областная детская больница
НСГ	нейросонография
ЦНС	центральная нервная система
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатамонотрансфераза
СРБ	С-реактивный белок
ЩФ	щелочная фосфатаза
ОЦК	объем циркулирующей крови
ИВБДВ	интегрированное ведение болезней детского возраста
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, неонатологи, детские хирурги.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической
---	--

	ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение [1-4]: Атрезия желчных ходов (билиарная атрезия) – редкое заболевание, которое характеризуется облитерацией желчевыводящих путей. Заболевание поражает как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные протоки, приводит к вторичному билиарному циррозу, печеночной недостаточности и, в конечном итоге, при отсутствии лечения к смерти больного в течение первых двух лет жизни. Атрезия желчных ходов встречается в педиатрии и детской хирургии примерно в 1 случае на 20000-30000 родов, составляя около 8% всех пороков внутренних органов у детей.

1.8 Классификация[4,5]:

Классификация атрезий желчных протоков [4]:

Расположение места обструкции:

- Тип I — Общий желчный проток
- Тип IIa — Печеночный проток
- Тип IIb — Общий желчный и печеночные протоки
- Тип III — Внутрипеченочные протоки

Классификации по M. Kasai [5]

- Корrigируемый тип атрезии желчных протоков: непроходимость общего желчного протока, непроходимость общего печеночного протока.
- Некорригируемый тип атрезии желчных протоков: протоки в воротах печени, полностью замещенные фиброзной тканью, замещение печеночных протоков в воротах печени плотной фиброзной тканью, отсутствие в воротах печени протоков фиброзной ткани.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1- 4, 6]:

Диагностические критерии:

Жалобы на присутствующие с первых дней жизни ребенка желтушность кожных покровов, ахоличный (обесцвеченный) стул и моча интенсивного темного («пивного») цвета.

Анамнез: Дети с атрезией желчных ходов обычно рождаются доношенными с нормальными антропометрическими показателями. На 3-4-е сутки жизни у них развивается желтуха, однако в отличие от транзиторной гипербилирубинемии новорожденных, желтуха при атрезии желчных ходов сохраняется длительно и постепенно нарастает, придавая кожным покровам ребенка шафрановый или зеленоватый оттенок. Обычно атрезия желчных ходов не распознается в первые дни жизни ребенка, и новорожденный выписывается из роддома с диагнозом «затянувшаяся физиологическая желтуха». Сохранение обесцвеченного кала в течение 10 дней указывает на атрезию желчных ходов.

Физикальное обследование:

Общий осмотр:

- осмотр кожных покровов;

Пальпаторно: определение размеров печени и селезёнки ниже рёберной дуги (гепатомегалия, изменение кожных покровов в желтый цвет).

Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови** – возможно лейкоцитоз, нейтрофилез, повышенное СОЭ, анемия и тромбоцитопения;
- **биохимический анализ крови** – уже с первых дней жизни в крови новорожденного нарастают уровни биохимических маркеров печени, прежде всего, билирубина (вначале за счет увеличения непрямого билирубина, позже – за счет преобладания прямой фракции), щелочной фосфатазы, гамма-глютамилтрансферазы;
- **коагулограмма** – возможно снижение ПТИ, снижение АЧТВ, снижение фибриногена;
- **копрограмма** – в кале ребенка отсутствует стеркобилин;
- **ИФА** на внутриутробную инфекцию – в 70-80% случаев встречается цитомегаловирусная инфекция.

Инструментальные исследования:

- **УЗИ печени, селезенки и желчных путей** позволяет оценить размеры органов и структуру паренхимы, состояние желчного пузыря, вне- и внутрипеченочных желчных протоков, воротной вены. Обычно при атрезии желчных ходов желчный пузырь не определяется или визуализируется в виде тяжа, также не выявляется общий желчный проток;

- **КТ органов брюшной полости** – позволяет оценить размеры органов и структуру паренхимы, состояние желчного пузыря, вне- и внутрипеченочных желчных протоков, воротной вены. Обычно при атрезии желчных ходов желчный пузырь не определяется или визуализируется в виде тяжа, также не выявляется общий желчный проток;
- **Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография** – позволяет определить состояние внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков. И уровень атрезии;
- **МРТ (МРПХ)** – позволяет оценить размеры органов и структуру паренхимы, состояние желчного пузыря, вне- и внутрипеченочных желчных протоков, воротной вены. Обычно при атрезии желчных ходов желчный пузырь не определяется или визуализируется в виде тяжа, также не выявляется общий желчный проток;
- **Холецистохолангиография** – позволяет определить анатомию внутрипеченочных и внепеченочных желчных путей и выявить уровень атрезии (выполняется интраоперационно);
- **Биопсия печени** – (пункционная, открытая) позволяет определить анатомию внутрипеченочных желчных путей и изменения ткани печени;
- **электрокардиография** – для исключения патологии сердца с целью предоперационной подготовки;
- **ЭхоКГ** – для исключения возможного сопутствующего порока развития сердечно-сосудистой системы;
- **нейросонография** – для исключения сопутствующей патологии со стороны ЦНС.

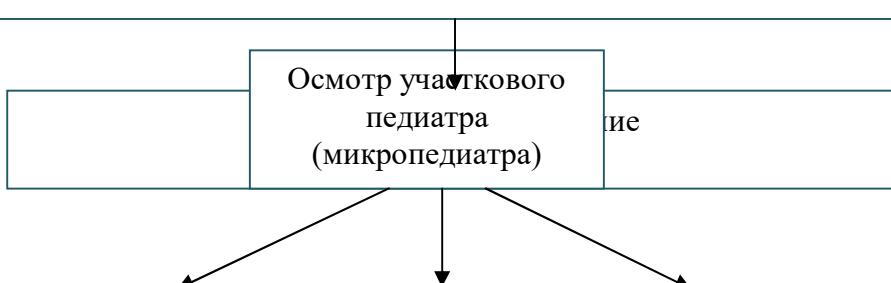
Показания для консультации специалистов:

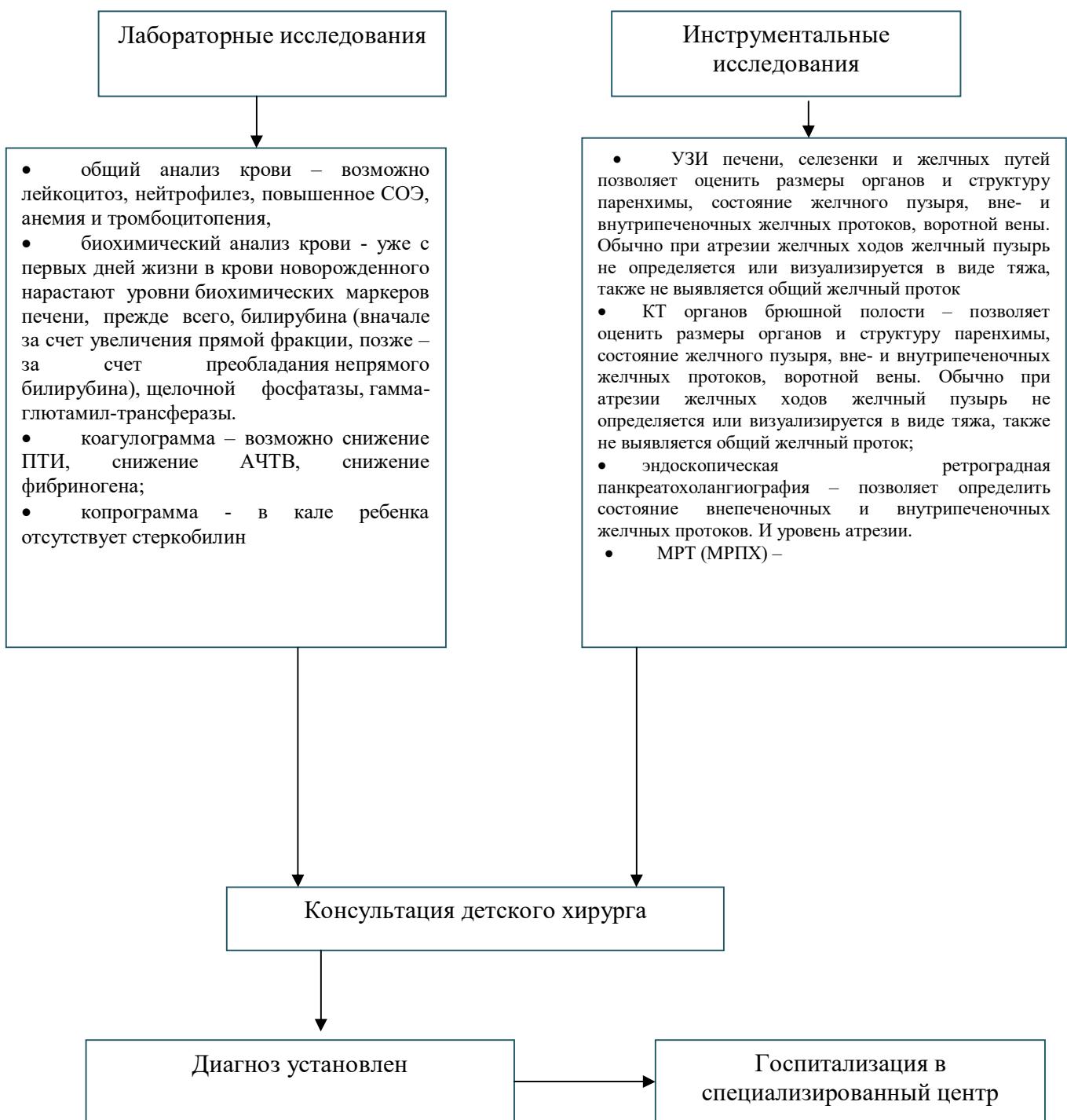
- консультация детского хирурга – для установления диагноза и направления в специализированный центр;
- консультация детского инфекциониста – для исключения вирусного гепатита;
- консультация гепатолога – для исключения и выявления патологии печени;
- консультация невропатолога – для исключения и выявления патологии ЦНС;
- консультация кардиолога – для исключения и выявления патологии сердца.

2.1 Диагностический алгоритм: (схема)

Сбор жалоб и анамнеза:

Развитие желтухи, сохраняющиеся длительно и постепенно нарастает начиная с 3-4 дня жизни, придавая кожным покровам ребенка шафрановый или зеленоватый оттенок. Появление ахоличного (обесцвеченный) стула и мочи интенсивного темного («пивного») цвета.





2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Атрезия желчевыводящих путей	Желтушность кожных покровов,	ОАК, Б/х анализ крови, коагулограмма, УЗИ ОБП, КТ/МРТ брюшной полости	<ul style="list-style-type: none"> • Гипербилирубинемия за счет прямой фракции • На УЗИ ОБП, КТ/МРТ брюшной полости – желчный пузырь не определяется или визуализируется в виде тяжа, также не выявляется общий желчный проток, расширение внутрипеченочных ходов
Инфекционный и неинфекционный гепатиты	Желтушность кожных покровов,	УЗИ органов брюшной полости, биохимический анализ крови, ИФА на внутриутробную инфекцию и маркеры вирусных гепатитов.	<ul style="list-style-type: none"> • гипербилирубинемия - за счет непрямой фракции билирубина, гепатомегалия; • на УЗИ - увеличение размеров печени за счет обеих долей, в поздних стадиях возможно уменьшение размеров печени (симптом тающей льдинки); • наличие желчного пузыря и желчных ходов.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [4,6]: при установлении диагноза: Атрезия желчевыводящих путей, ребенок в срочном порядке направляется в специализированный стационар для оперативного лечения. Амбулаторного лечения нет.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- режим и диета по тяжести состояния пациента и возраста. Дети младшего возраста – грудное молоко или смеси (гипоаллергенные).

3.2 Медикаментозное лечение: нет.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ[4]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- желтушность кожных покровов как вследствие холестаза;
- проведение дальнейшего обследования и лечения пациента с подозрением на атрезию желчевыводящих путей в специализированное медицинское учреждение для оперативного лечения атрезии желчевыводящих путей.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- тяжелая сопутствующая патология;
- геморрагический синдром.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [7]: все пациенты с данным диагнозом лечатся на стационарном уровне.

5.1 карта наблюдения, маршрутизация пациента (*схемы, алгоритмы*): нет.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- Режим – палатный.
- Диета: Грудное вскармливание

5.3 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств:

- гемостатическая терапия (этамзилат) – в послеоперационном периоде планово и по показаниям;
- антибактериальная терапия с целью профилактики послеоперационных осложнений и для предоперационной подготовки (при холангитах);
- antimikoticheskaya terapiya, eubiiotikoterapiya – для профилактики дисбактериоза кишечника и грибковых заболеваний;

- обезболивание ненаркотическими анальгетиками – для адекватного обезболивания в послеоперационном периоде;
- парентеральное питание;
- инфузионная терапия – для восполнения ОЦК, восстановление водно-электролитных расстройств – в раннем послеоперационном периоде и с целью
- зинтоксикационной целью;
- желчегонные препараты (урсодезоксихолевая кислота).

Таблица сравнения препаратов:

Антибактериальные средства: β-лактамные антибиотики и другие антибактериальные средства (антибиотики подбираются в зависимости от результата чувствительности микробы)						
1	Цефуроксим или	v/m, v/b	для хирургической профилактики детям от 1мес до 18лет цефуроксим рекомендовано вводить внутривенно за 30минут до процедуры 50 mg/kg (max. 1.5 g), в последующем v/m либо v/b по 30 mg/kg (max. 750 mg) каждые 8часов для процедур высокого риска инфекции	7-10 дней	B	
2	цефтазидим или	v/m, v/b	Дозировка для детей составляет: до двух месяцев – 30 мг на кг веса внутривенно, разделенные на два раза; от двух месяцев до 12 лет – 30-50 мг на кг веса внутривенно, разделенные на три раза.	7-10 дней	B	
3	амикацин	v/m, v/b	Внутримышечно или внутривенно Амикацин вводят каждые 8 часов из расчета 5 мг/кг или каждые 12 часов по 7,5 мг/кг. При неосложненных бактериальных инфекциях, поразивших мочевые пути, показано применение Амикацина каждые 12 часов по 250 мг. Новорожденным недоношенным детям препарат начинают вводить в дозировке 10 мг/кг, после чего переходят на дозу 7,5 мг/кг, которую вводят каждые 18-24 часа.При внутримышечном введении терапия длится 7-10 дней, при внутривенном – 3-7 дней.	7-10 дней	A	
4.	гентамицин	v/m, v/b	B/m, v/b, местно, субконъюнктивально. Доза устанавливается индивидуально. При парентеральном введении обычная суточная доза при заболеваниях средней тяжести для взрослых с нормальной функцией почек одинакова при v/b и v/m введении — 3 мг/кг/сут, кратность введения — 2-3 раза в сутки; при тяжелых инфекциях — до 5 мг/кг (максимальная суточная доза) в 3-4	7 дней	B	

			приема. Средняя продолжительность лечения — 7–10 дней. В/в инъекции проводят в течение 2–3 дней, затем переходят на в/м введение. При инфекциях мочевыводящих путей суточная доза для взрослых и детей старше 14 лет составляет 0,8–1,2 мг/кг. Детям раннего возраста назначают только по жизненным показаниям при тяжелых инфекциях. Максимальная суточная доза для детей всех возрастов — 5 мг/кг.		
5.	метронидазол	в/в, per os	Неонатальный период 5–10 mg/kg в 2приёма. Дети от 1мес до 1года 5–10 mg/kg в 2 приёма. Дети от 1 года до 18лет 10 mg/kg (max. 600 mg) в 2 приёма.	7-10 дней	В

Противогрибковые ЛС (для профилактики дисбактериоза)

6.	флуконазол	в/в	При в/в введении флюконазола детям при кандидозном поражении кожи и слизистой из расчета 1 – 3 мг/кг При инвазивных микозах доза повышается до 6 – 12 мг/кг.	7-10 дней	В
----	------------	-----	---	-----------	---

Симптоматическая терапия

7.	альбумин 10%.	в/в	В/в капельно при операционном шоке, гипоальбуминемии, гипопротеинемии. У детей альбумин назначается из расчета не более 3 мл/кг массы тела в сутки. (по показаниям)	по показаниям	В
8.	альбумин 20%.	в/в	Разовая доза для детей составляет 0,5-1 г/кг. Препарат можно применять у недоношенных грудных детей (по показаниям)	по показаниям	В
9.	фуросемид	в/м, в/в	Средняя суточная доза для внутривенного или внутримышечного введения у детей до 15 лет - 0,5-1,5 мг/кг.	по показаниям	В

Гормоальные препараты

10.	Дексаметазон	в\в, в\м	Суточная доза составляет 0,2-0,4 мг\кг	7-10 дней	
-----	--------------	-------------	--	-----------	--

Препараты парентерального питания

11	Комплекс аминокислот для парентерального питания	в\в	1,5-2,5 г аминокислот на 1 кг веса массы в сутки, или 15-25 мл раствора Аминовен инфанта 10% на 1 кг массы тела в сутки.	По показаниям	
12.	Комплекс аминокислот	в\в	Новорожденные (до 28 дней): 2-3 г (до 4 г) липидов/кг массы тела/сут, что	По показаниям	

			соответствует 20-30 мл (до 40 мл)/кг массы тела/сут. Дети с 29 дней до 5 лет включительно: 1-3 г липидов/кг массы тела/сут, что соответствует 10-30 мл/кг массы тела/сут.		
13.	Глюкоза 5%	в\в	Детям для парентерального питания наряду с жирами и аминокислотами в первый день вводят 6 г/кг/сут, в последующем – до 15 г/кг/сут. При расчете дозы следует принимать во внимание допустимый объем вводимой жидкости: для детей с массой тела 2-10 кг – 100-165 мл/кг/сут, детям с массой тела 10-40 кг – 45-100 мл/кг/сут.	По показаниям	
14	Глюкоза 10%	в\в	Детям для парентерального питания наряду с жирами и аминокислотами в первый день вводят 6 г/кг/сут, в последующем – до 15 г/кг/сут. При расчете дозы следует принимать во внимание допустимый объем вводимой жидкости: для детей с массой тела 2-10 кг – 100-165 мл/кг/сут, детям с массой тела 10-40 кг – 45-100 мл/кг/сут.	По показаниям	
15.	Глюкоза 15%	в\в	Детям для парентерального питания наряду с жирами и аминокислотами в первый день вводят 6 г/кг/сут, в последующем – до 15 г/кг/сут. При расчете дозы следует принимать во внимание допустимый объем вводимой жидкости: для детей с массой тела 2-10 кг – 100-165 мл/кг/сут, детям с массой тела 10-40 кг – 45-100 мл/кг/сут.	По показаниям	
Противовирусные препараты					
16.	Неоцитотек	в\в	не менее 2 мл/кг каждые 2 дня	По показаниям	
Гемостатики					
17.	Этамзилат	в\в	Однократная доза 12,5 мг/кг массы тела (0,1 мл = 12,5 мг). Введение препарата проводят каждые 6 часов в течение 4 суток до совокупной дозы 200 мг/кг.	По показаниям	
Желчегонные препараты					
18	Урсодезоксихолевая кислота	внутрь	Суточная доза препарата составляет 10 мг/кг/сут., принимают однократно вечером.	10-14 дней	

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- противовирусная терапия при сопутствующей патологии;
- муколитики, бронхолитики при сопутствующей патологии;

- неврологические препараты при сопутствующей патологии;
- препараты железа для лечения анемии.

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
Противовирусные препараты	интерферон альфа-2b	Рекомендуемая доза для новорожденных детей, в том числе недоношенных с гестационным возрастом более 34 недель, ежедневно по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч.	
Муколитики	Амброксол	Детям в возрасте до 2 лет вводят по 7,5 мг (1/2 ампулы) 2 раза.	
		Рекомендуемая суточная дозировка препарата для детей до 6 лет составляет 10 мг/кг. Благодаря высокой общей и местной толерантности к препарату возможно проведение продолжительных курсов терапии. Для ингаляции раствор Флуимуцила назначают до 300 мг 1-2 раза в сутки	

5.4 Хирургическое вмешательство:

1) У-образная гепатикоюностомия (portoэнтеростомия) по Касаи.

Показания:

- Установленный диагноз: Атрезия желчевыводящих путей

Противопоказания:

- возраст старше 2 месяцев
- Высокий кардиологический или анестезиологический риск

2) Трансплантация печени.

Показания:

- Дети с атрезией желчевыводящих путей при возрасте старше 2 месяцев.
- Биллиарный цирроз печени

Противопоказания:

- Высокий кардиологический или анестезиологический риск
- Активные инфекции
- Тромбоз воротной вены;
- Индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м².

5.5 Дальнейшее ведение:

- при нормальном течении послеоперационного периода, выписка из стационара с рекомендациями дальнейшего лечения по месту жительства под наблюдением детского хирурга, гепатолога, гастроэнтеролога и других специалистов по показаниям.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- устранение (регресс) симптомов желтухи;
- заживление операционной раны первичным натяжением, отсутствие признаков воспаления послеоперационной раны в раннем послеоперационном периоде;
- нормализация лабораторных показателей;
- нормализация пассажа желчи, окрашивание стула в желтый цвет.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Хаиров Константин Эдуардович – кандидат медицинских наук, заместитель директора по хирургии РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 2) Калабаева Мәлдір Махсұтханқызы – детский хирург, врач отделения хирургии, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 3) Оразалинов Азамат Жанабылович – детский хирург, врач отделения хирургии, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».

4) Дженалаев Дамир Булатович – доктор медицинских наук, руководитель отдела детской хирургии Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана.

5) Мажитов Талгат Мансурович – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интернатуры АО «Медицинский университет Астана», клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Список рецензентов:

1) Дженалаев Болат Канапьянович – профессор, руководитель кафедры детской хирургии Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. М.Оспанова.

7.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Baumann U., Ure B. Biliary atresia // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. - 2012.
- 2) Chardot C. Biliary atresia // Orphanet Journal of Rare Diseases. - 2005. - V. 1. - P. 1 - 28.
- 3) Gurta L., Gupta S.D., Bhatnagar V. Extrahepatic biliary atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes // J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. – 2012. – V. 17. – P. 147-152.
- 4) Ashcraft's pediatric surgery / [edited by] George Whitfield Holcomb III, J. Patrick Murphy ; associate editor, Daniel J. Ostlie. — 5th ed. 2010
- 5) Kasai M., Kimura S., Assakura Y.: Surgical treatment of biliary atresia // J. Pediatr. Surg. — 2005.- Vol.73.- N 6.- P.665-671
- 6) Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2005. - №1. – С. 33-39.
- 7) Queiroz TC, Ferreira AR, Fagundes ED, Roquete ML, Penna FJ; Biliary atresia: evaluation on two distinct periods at a reference pediatric service. Arq Gastroenterol. 2014 Jan-Mar;51(1):53-8.