

На правах рукописи

НИКИТИН АРТЁМ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ
ВРОЖДЕННЫХ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук **Волынец Галина Васильевна**

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор **Смирнов Иван Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры детских болезней
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Новикова Валерия Павловна

Доктор медицинских наук,
руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени
Федерального государственного бюджетного учреждения
"Детский научно-клинический центр инфекционных болезней"
Федерального медико-биологического агентства

Горячева Лариса Георгиевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» декабря 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Виньярская Ирина Валериевна

Актуальность

Предшественниками цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых являются многие болезни гепатобилиарной системы у детей, и диагностировать эти заболевания, оптимизировать их лечение с целью профилактики прогрессирования необходимо максимально рано. Вместе с тем заболевания гепатобилиарной системы у детей часто не распознаются или диагностируются поздно. Это, отчасти, объясняется сходными клиническими проявлениями разных форм патологии печени. Печеночные клетки реагируют на различные патологические влияния аналогичными ответами, часто мономорфными клиническими и лабораторными признаками.

Дифференциальная диагностика холестатических болезней представляет собой большие трудности в дебюте заболевания у детей раннего возраста, когда необходимо определить тактику оказания медицинской помощи.

Большинство врождённых холестатических болезней является генетически детерминированными редкими формами патологии. Так, частота встречаемости прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВПХ) составляет 1: 100000 (Srivastava A, 2014). Распространенность синдрома Алажилля составляет от 1:70000 до 1:100000 живорожденных детей (Kamath B.M. et al, 2003; Hartley J.L. et al, 2013); наследственной тирозинемии 1 типа (HT1) - в различных популяциях от 1:100000 до 1:120000 новорождённых (Goldsmith L.A. et al, 1989). Билиарная атрезия встречается с частотой 1:10000 (Poddar U. et al, 2009). Генетически детерминированные заболевания для верификации диагноза требуют дорогостоящих молекулярно-генетических исследований.

В исходе врождённых холестатических болезней у детей, как правило, развивается цирроз, единственным радикальным методом лечения терминальной стадии которого является трансплантация печени (Jacquemin E., 2013). Однако при раннем выявлении этих заболеваний и своевременном начале специфического лечения во многих случаях цирротическая трансформация ткани печени происходит значительно медленнее, необходимость трансплантации печени может быть значительно отсрочена или даже исключена (Peter D.T., 2012). Пациенты могут вести обычный образ жизни и быть активными членами общества. В случаях, когда предотвратить цирротическую трансформацию печени не удаётся, и имеет место прогрессирование патологического процесса, необходимо проводить трансплантацию печени. Однако цирроз печени имеет несколько стадий развития, поэтому важно определить, когда показана трансплантация печени, срочным или плановым

должно быть её проведение (Ивашкин В.Т. и др., 2016). Для определения показаний к трансплантации печени и сроков её проведения используются различные шкалы (Cholongitas E. et al, 2006; Myers R.P. et al, 2013). Прогресс в области трансплантации печени открыл новые возможности для оказания помощи при тех болезнях, которые ранее считались неизлечимыми - это и ПСВПХ и синдром Алажилля (СА) ((Kalicinski P.J. et al, 2003), Emerick K.M. et al, 1999).

Трудности дифференциальной диагностики болезней печени могут быть нивелированы с помощью гепатобилисцинтиграфии, однако дифференциально-диагностические критерии не разработаны (Лишманов Ю.Б., 2004).

Большие успехи были достигнуты в изучении патогенеза многих заболеваний печени. На основе этих открытий были предложены новые методы лечения. Это касается и ПСВПХ, и наследственной тирозинемии 1 типа (Намазова-Баранова Л.С. и др., 2015; Larochelle J. et al, 2012; Masurel-Paulet A. et al. 2008), и других (Дегтярева А.В., 2008; van der Woerd W.L. et al, 2015; Gunaydin M. et al, 2016). Однако успех консервативной терапии во многом зависит от раннего выявления этих заболеваний, что и обуславливает необходимость разработки алгоритма их пошаговой дифференциальной диагностики у детей раннего возраста.

Цель

Разработать алгоритм пошаговой дифференциальной диагностики врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста для максимально раннего их выявления и определения тактики оказания медицинской помощи.

Задачи

1. Определить значимые клинические симптомы дебюта врождённых холестатических болезней у детей раннего возраста.
2. Установить дифференциально-диагностические критерии врождённых холестатических болезней у детей с помощью гепатобилисцинтиграфии.
3. Выявить изменения лабораторных показателей, необходимые для дифференциальной диагностики врождённых холестатических болезней у детей раннего возраста.
4. Оптимизировать показания для проведения молекулярно-генетического исследования детям для подтверждения диагноза врожденного холестатического заболевания.

Научная новизна

Установлено, что дифференциально-диагностическими критериями врождённых холестатических болезней у детей раннего возраста служат клинические проявления, среди

которых клинически значимыми являются: затяжная желтуха, гипо- или ахолия стула и гепато- или гепатоспленомегалия, особенно у детей, родившихся с гипотрофией и/или от беременности, протекавшей с угрозой прерывания.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики различных типов внутрипеченочного холестаза (дуктулярного и синусоидального), выявлены изменения хронометрических параметров желчевыделения с помощью гепатобилисцинтиграфии у детей врожденными холестатическими заболеваниями и разработан алгоритм их дифференциальной диагностики.

Определено, что значимыми в дифференциальной диагностике врождённых холестатических болезней у детей раннего возраста являются уровни гаммаглутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы и общего билирубина с преобладанием прямой фракции, по совокупности изменений которых устанавливается диагноз.

Оптимизированы показания для молекулярно-генетического исследования с целью верификации врожденного холестатического заболевания.

Практическая значимость

Установлены клинико-лабораторные показатели дебюта хронических холестатических болезней у детей (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1 и 2 типа, синдром Алажилля, билиарная атрезия, наследственная тирозинемия 1 типа).

Разработаны критерии определения типов внутрипеченочного холестаза (синусоидального и дуктулярного) и других форм врожденных холестатических болезней у детей с помощью гепатобилисцинтиграфии.

Определена диагностическая значимость клинических и лабораторных параметров в определении патогенетических форм холестатических болезней у детей.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики врождённых холестатических болезней, который позволяет максимально рано, в условиях первичного звена здравоохранения выявлять холестатические болезни у детей, определять тактику медицинской помощи, предупредить их прогрессирование и инвалидизацию, проводить отбор пациентов для молекулярно-генетических исследований, что способствует уменьшению материальных затрат при диагностике.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Материалы работы доложены и обсуждены на SSIEM Annual Symposium (Innsbruck, Austria, 2014); XII Международной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 2015); 18-м Международном

медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2016»; IV Конгрессе Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2016); Двадцать второй объединенной гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Нижний-Новгород, 2016); XII Международной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России; VIII Санкт-Петербургском научно-медицинском форуме «Врач – Провизор – Пациент-2016» (Санкт-Петербург, 2016); XXIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей») (Москва, 2016); 13-й Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург-Гастросессия-2016»; Российской научно-практической конференция «Актуальные проблемы инфекционной патологии» (Санкт-Петербург, 2017); XXIV Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей») (Москва, 2017); 19-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017».

Результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, отделения хирургии и реанимации новорожденных с операционным блоком и кабинетом переливания крови НИИ педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, используются в учебных программах кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 23 печатных работах, из них 8 статей в журналах, включенных в рекомендуемый ВАК перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Патенты и изобретения

Патент № 2615358 Российская Федерация. 2017 год. Способ дифференциальной диагностики различных типов внутрипеченочного холестаза у детей // Баранов А.А.,

Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Потапов А.С., Скворцова Т.А., Комарова Н.Л.

Патент № 2627615 Российская Федерация. 2017 год. Способ обследования детей с подозрением на прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ) // Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Геворкян А.К., Потапов А.С., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Смирнов И.Е.

Патент №2627647 Российская Федерация. 2017 год. Способ пошаговой диагностики наследственной тирозинемии 1 типа у детей // Волынец Г.В., Конова С.Р., Геворкян А.К., Потапов А.С., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Ильин А.Г., Карулина А.С., Хавкин А.И.

Патент №2629828 Российская Федерация. 2017 год. Способ обследования детей с подозрением на синдром Алажилля // Баранов А.А., Волынец Г.В., Геворкян А.К., Потапов А.С., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Смирнов И.Е.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах текста, включает введение, 4 главы, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, 62 рисунок, 15 таблиц, список литературы (15 отечественных и 175 зарубежных источников).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследований

Исследование проведено в НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор - академик РАН, д.м.н., профессор А.А. Баранов) на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (зав.– к.м.н. А.Н. Сурков). За период с 2006 г. по 2015 гг. находились 95 детей в возрасте от 1 мес. до 16 лет (средний возраст 5 лет 2 мес.±6 мес.): 57 мальчиков (средний возраст 4 года±8 мес.), 38 девочек (средний возраст 5 лет 2 мес.±10 мес.). Из них 20 детей (14 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 1 мес. до 1 года (средний возраст 6±1,5 мес.) с билиарной атрезией (БА); 17 детей в возрасте от 5 мес. до 12 лет (средний возраст 12 лет 3 мес.±6 мес.) - 8 мальчиков и 9 девочек - с наследственной тирозинемией 1 типа (НТ1). Из них 5 пациентов с НТ 1 типа А типа и 12 пациентов с НТ 1 типа Б; 23 ребенка (17 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 1 мес. до 4 лет 9 мес (средний возраст 13±3,5 мес.) с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом (ПСВПХ); 21 ребенок (10 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 1 мес. до 14 лет 5 мес. (средний возраст 5 лет ± 1 год) с синдромом Алажилля (СА); 14 больных (10 мальчиков и 4 девочки) в возрасте от 9 месяцев до 16 лет 4 месяцев (средний возраст 10 лет 5 месяцев ± 9 месяцев) с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), которым проведена гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ).

В исследование вошли дети в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней с холестазом установленной этиологии, который диагностировался по изменениям уровней гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, холестерина. В исследование не вошли дети, этиологию холестаза у которых установить не удалось. Всем детям проводился клинический и биохимический анализ крови в централизованной клиничко-диагностической лаборатории (зав. - д.м.н. Е.Л. Семикина)

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в отделении ультразвуковой диагностики (зав.— к.м.н. Г.В. Ревуненков) с использованием ультразвуковой системы экспертного класса Logiq-9 (GE HC, США) с датчиками 5-14 МГц.

Всем детям проводилась фиброэластометрия на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой на аппарате Fibroscan (Echosens, France) с использованием датчика Small2. Полученные данные оценивались по шкале Metavir в килопаскалях с определением степени выраженности фиброза от F₀ (отсутствие фиброза) до F₄ (цирроз печени).

При анализе течения заболевания у детей проводился сбор анамнеза, в котором анализировались данные течения беременности у матерей пациентов, антропометрические данные при рождении детей, клинические проявления дебюта заболеваний и сроки их возникновения. Под внутриутробной гипотрофией понимался низкий вес при рождении (менее 2500 г.) при нормальном сроке гестации.

Для оценки функции желчевыделения у 76 больных было выполнено радионуклидное исследование – гепатобилисцинтиграфия (ГБСГ) с использованием двухдетекторной гамма-камеры Millenium MG (GE, США) для проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и применением в качестве радиофармпрепарата (РФП) - ^{99m}Tc Бромезида в отделении компьютерной томографии с блоком радионуклидных исследований (зав. - к.м.н. А.В. Аникин). При этом оценивались следующие хронометрические параметры: время максимального накопления (Т_{макс}) РФП в гепатоцитах, время полувыведения (Т_{1/2}) РФП из паренхимы печени и время поступления желчи в кишечник (Т_{киш}). Для сравнения результатов ГБСГ при врождённых холестатических болезнях печени у детей с приобретёнными холестатическими болезнями печени и выявления различий был проведён ретроспективный анализ результатов данного исследования у 14 больных (10 мальчиков и 4 девочки) в возрасте от 9 мес. до 16 лет 4 мес. (средний возраст 10 лет 5 месяцев±9 мес.) с ПСХ, ранее поступивших в отделение.

Молекулярно-генетические исследования были выполнены 29 детям (12 больных с ПСВПХ и 17 пациентов с НТ1) в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (зав. - к.б.н. К.В. Савостьянов).

Диагнозы БА, ПСВПХ, НТ1 и СА устанавливались на основании данных клинико-диагностических исследований и при необходимости подтверждались результатами молекулярно-генетического исследования.

Протоколы исследования были одобрены независимым локальным этическим комитетом и ученым советом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных была проведена в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS Statistic (version 20) и StatSoft Statistica (версия 6,0). Количественные переменные описывались числом пациентов (n). Использовались непараметрические методы статистики. Данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ диагностической значимости клинико-лабораторных показателей в дебюте заболевания в зависимости от возраста при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли с помощью многофакторного статистического анализа и построения ROC-кривых. Количественная интерпретация ROC-анализа оценивалась по показателю AUC (area under curve) - численное значение клинической значимости диагностического теста. По экспертной шкале для значений AUC показатель в пределах 0,5–0,6 свидетельствует о неудовлетворительном качестве диагностического теста, в пределах 0,6–0,7 – о среднем его качестве, в пределах 0,7–0,8 – о хорошем качестве, в пределах 0,8–0,9 – очень хорошем, 0,9–1,0 – отличном качестве диагностического теста. Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой и считалась достоверной при $AUC > 0,6$.

Результаты исследований

Установлено, что ПСВПХ в 17 (73,9%) случаях диагностировался у детей, родившихся от беременности, протекавшей с угрозой прерывания ($AUC 0,944$) и в 3 (13%) случаях – у детей, родившихся с внутриутробной гипотрофией. Значимыми клиническими проявлениями у детей были: затяжная желтуха в неонатальном периоде, сохраняющаяся и в старшем возрасте ($AUC 0,971$), увеличение печени и селезёнки в 16 (69,6%) случаях в первые

три месяца жизни (AUC 0,853) и у всех детей старшего возраста (AUC 1,000), ахолия стула - в 18 (78,2%) случаях в возрасте первых трёх месяцев жизни (AUC 0,969) и у всех больных в более старшем возрасте. Выраженный кожный зуд достоверно определялся в возрасте старше трёх месяцев у всех наблюдавшихся детей. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови детей в возрасте первых трёх месяцев жизни составлял [148,0 **319,5** 890,7] Ед/л по медиане (AUC 0,733; чувствительность 80,0%; специфичность 77,7%), что в большинстве случаев превышало 7 верхних границ нормы (ВГН). Гипербилирубинемия в возрасте первых трёх месяцев жизни составляла [75,6 **130,5** 180,6] мкмоль/л по медиане с преобладанием прямой фракции, по уровню находящейся в диапазоне [45,0 **82,9** 113,3] мкмоль/л по медиане, что превышало 7 ВГН (AUC 0,733; чувствительность 75,0%; специфичность 80,0%). Уровень ГГТП лишь у детей первых трёх месяцев жизни был незначительно повышен – до 1,5 верхних границ нормы, а у детей старше трёх месяцев находился в пределах референсных значений (AUC 0,767; чувствительность 93,0%; специфичность 80,0%). По данным ГБСГ Тмакс составило 21,4±3,9 минуты, а T1/2 и Tкиш – отсутствуют, что указывало на отсутствие выведения меченой желчи из синусоидов гепатоцитов в дуктулы, крупные желчные протоки и кишечник, и свидетельствовало о наличии внутриклеточного холестаза, при котором нарушен транспорт компонентов желчи в желчные каналы.

Синдром Алажилля в 15 (71,4%) случаях выявлялся у детей, родившихся от беременности, протекавшей с угрозой прерывания (AUC 0,969) и в 16 (76,2%) случаях – родившихся с внутриутробной гипотрофией (AUC 0,868). Значимые клинические проявления - это затяжная желтуха в неонатальном периоде (AUC 0,941), сохраняющаяся и в более старшем возрасте. Увеличение печени у детей раннего возраста встречалось в 8 (38,1%) случаях (AUC 0,629), которое сохранялось и в более старшем возрасте (AUC 0,808). После 3-х месяцев жизни определяется кожный зуд в 15 (71,4%) случаях (AUC 0,875). Уровень АЛТ в крови в возрасте первых трёх месяцев жизни составлял [43,0 **50,0** 57,0] Ед/л по медиане и не превышал 3 ВГН (AUC 0,921; чувствительность 84,2%; специфичность 100,0%). Гипербилирубинемия в возрасте первых трёх месяцев жизни составляла [158,2 **195,8** 233,4] мкмоль/л по медиане и [14,0 **17,0** 42,3] мкмоль/л по медиане в возрасте старше трёх месяцев с преобладанием прямой фракции (AUC 0,816; чувствительность 78,0%; специфичность 100,0%), по уровню находящемся в диапазоне [122,2 **124,5** 126,8] мкмоль/л по медиане в возрасте первых трёх месяцев жизни (AUC 0,813; чувствительность 60,0%; специфичность 68,0%) и [2,9 **7,5** 22,1] мкмоль/л по медиане в возрасте старше трёх месяцев (AUC 0,900; чувствительность 75,0%; специфичность 80,0%), и соответствовал диапазону от 3 до 7 ВГН. Уровень ГГТП составлял [46,0 **165,5** 285,0] Ед/л по медиане в возрасте первых

трёх месяцев жизни и [58,0 **127,0** 178,0] Ед/л по медиане в возрасте старше трёх месяцев, что находилось в диапазоне от 3 до 7 ВГН. При проведении ГБСГ Тмакс составило 15,6±2,8 минут, T1/2 - 55,6±4,3 минут, и Tкиш – 17,6±3,8 минут, что указывало на замедление выведения меченой желчи из синусоидов гепатоцитов в дуктулы, крупные желчные протоки и кишечник и свидетельствовало о наличии внутриклеточного холестаза.

В 9 (45,0%) случаях БА диагностировалась у детей, родившихся от беременности, протекавшей с угрозой прерывания (AUC=0,703) и в 8 (40,0%) случаях - с внутриутробной гипотрофией (AUC=0,703). Значимыми клиническими проявлениями БА явились затяжная желтуха в неонатальном периоде (AUC=0,962), которая наблюдалась в 19 (95,0%) случаях, сохраняющаяся и в более старшем возрасте, гепатомегалия в 16 (80,0%) случаях в возрасте первых 3-х месяцев жизни (AUC=0,923) и у всех больных в более старшем возрасте (AUC=1,000). Спленомегалия в 12 (60,0%) случаях определялась в первые 3 месяца жизни (AUC=0,808), в возрасте старше 3-х месяцев - у всех детей (AUC=1,000). Ахолия стула в возрасте первых 3-х месяцев жизни отмечалась в 15 (75,0%) случаях (AUC=0,885), и в 17 (85,0%) случаях (AUC=0,929) - в более старшем возрасте. Уровень АЛТ составлял [82,0 **142,0** 186,0] Ед/л по медиане в возрасте первых трёх месяцев жизни и [150,2 **203,0** 338,0] Ед/л по медиане в возрасте старше трёх месяцев, что находилось в диапазоне от 3 до 7 ВГН (AUC 0,750; чувствительность 50,0%; специфичность 61,0%). Гипербилирубинемия составляла [154,6 **187,2** 202,9] мкмоль/л по медиане в возрасте первых трёх месяцев жизни и [36,4 **159,8** 257,7] мкмоль/л по медиане в возрасте старше трёх месяцев с преобладанием прямой фракции (AUC 0,731; чувствительность 46,0%; специфичность 100,0%), по уровню находящейся в диапазоне [87,3 **103,3** 120,6] мкмоль/л по медиане в возрасте первых трёх месяцев жизни и [12,7 **62,3** 199,3] мкмоль/л по медиане в возрасте старше трёх месяцев, и превышала 7 ВГН (AUC 0,731; чувствительность 46,0%; специфичность 100,0%). Уровень ГТП составлял [147,0 **329,0** 577,5] Ед/л по медиане в возрасте первых трёх месяцев жизни и [25,5 **100,5** 555,0] Ед/л по медиане в возрасте старше трёх месяцев, что превышало 7 ВГН (AUC 0,747; чувствительность 69,2%; специфичность 85,7%). При ГБСГ Тмакс составляло 23,4±2,0 мин, T½ и Tкиш не определялись, что указывало на отсутствие поступления РФП в крупные желчные протоки и кишечник.

Холестаз у детей с НТ1 выявлялся в 4 (23,5%) случаях в дебюте заболевания (AUC=0,664). В 7 (41,2%) случаях дебют заболевания отмечался в возрасте первых трёх месяцев жизни. В 4 (23,5%) случаях заболевание дебютировало в возрасте 4-6 месяцев, в 4 (23,5%) случаях - в период от 7 месяцев до 1 года. Гепатомегалия в дебюте НТ1 отмечалась в 9 (52,9%) случаях, в 5 (29,4%) случаях - гепатоспленомегалия. В возрасте от 7 месяцев до 2

лет в 7 (41,2%) случаях в дебюте НТ1 были выявлены выраженные клинические признаки рахита (AUC=0,757), характеризующиеся не только рахитическими «чётками», «браслетками», но и значительной деформацией костей черепа (лобных бугров), X-образной деформацией ног, вальгусной установкой стоп, которые не нивелировались при длительном использовании противорахитических средств. Кожного зуда у детей с НТ1 не наблюдалось. Уровень АЛТ в крови составлял [14,7 **27,5** 35,0] Ед/л по медиане у детей в возрасте первых трёх месяцев жизни и [14,5 **24,0** 40,5] Ед/л по медиане у детей в возрасте старше трёх месяцев, и находился в пределах референсных значений (AUC 0,490; чувствительность 75,0%; специфичность 53,8%). Уровень билирубина в крови составлял [15,5 **30,1** 53,0] мкмоль/л по медиане у детей в возрасте первых трёх месяцев жизни и [9,1 **13,0** 18,9] мкмоль/л по медиане у детей в возрасте старше трёх месяцев (AUC 0,779; чувствительность 75,0%; специфичность 76,9%), при этом уровень прямого билирубина составлял [2,8 **10,7** 24,5] мкмоль/л по медиане у детей первых трёх месяцев жизни и [1,9 **3,3** 4,7] мкмоль/л по медиане у детей более старшего возраста, и находился в пределах референсных значений (AUC 0,808; чувствительность 75,0%; специфичность 76,9%). Уровень ГГТП составлял [25,2 **89,0** 167,0] Ед/л по медиане в возрасте первых трёх месяцев жизни и [24,0 **47,0** 99,5] Ед/л по медиане в возрасте старше трёх месяцев, что не превышало 2 ВГН (AUC 0,654; чувствительность 75,0%; специфичность 61,5%). При ГБСГ Тмакс составляло $11,9 \pm 0,8$ мин, $T_{1/2}$ составляло $30,5 \pm 2,8$ мин, Ткиш составляло $15,0 \pm 2,1$ мин, что указывало на нормальную накопительно-выделительную функцию гепатоцитов, сохраненный пассаж по мелким и крупным внутрипеченочным желчным протокам.

Результаты ГБСГ детей с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) показали следующее: Тмакс $16,1 \pm 2,2$ мин, $T_{1/2}$ - $51,6 \pm 6,4$ мин, Ткиш - $25,4 \pm 2,5$ мин, что указывало на замедленное накопление РФП паренхимой печени; удлиненное время полувыведения при наличии поступления меченой желчи в кишечник, обусловленное поражением мелких желчных протоков; время поступления меченой желчи в кишечник также замедлено, однако достоверно определить поражение крупных желчных протоков оказалось невозможно.

Сравнительный анализ результатов исследования показал, что затяжная желтуха в неонатальном периоде, которая сопровождается гепато- или гепатоспленомегалией, гипо- или ахолией стула, особенно у детей, родившихся с внутриутробной гипотрофией или от беременности, протекавшей с угрозой прерывания, а также наличие кожного зуда у детей старше 3-х месяцев жизни, являются значимыми в диагностике врождённых холестатических болезней и рассматриваются как первый шаг в алгоритме их дифференциальной диагностики (рисунок 1-7).

Анализ данных ГБСГ показал, что Тмакс РФП условно можно разделить на <12,8 мин, которое характерно для СА и НТ1, и >12,8 минут, характерное для БА и ПСВПХ 1 и 2 типа. Т1/2 РФП из гепатоцитов отсутствует при БА и ПСВПХ 1 и 2 типа, в то время как при СА и НТ1 оно определяется, хотя и значительно замедлено при СА, как и при приобретённом холестазе, вследствие ПСХ. Ткиш РФП отсутствует при ПСВПХ 1 и 2 типа и при БА, в то время как при СА и НТ1 поступление РФП в кишечник прослеживается хорошо, но при ПСХ оно более замедлено. Показатель Т1/2 может быть использован для дифференцирования СА, при котором он составляет более 42,1 мин, от холестаза вследствие НТ1, при котором он составляет менее 42,1 мин. Таким образом, проведение ГБСГ является вторым шагом в алгоритме пошаговой дифференциальной диагностики холестатических болезней у детей раннего возраста, с помощью которой можно определять типы внутрипеченочного холестаза – внутриклеточного синусоидального и дуктулярного, а также проводить дифференцирование ПСВПХ и БА от СА и холестаза вследствие НТ1 (табл. 1). Однако проведение ГБСГ нецелесообразно при высоком уровне билирубина.

Для дифференцирования билиарной атрезии и ПСВПХ целесообразным представляется проведение биохимического исследования крови, которое является третьим шагом в алгоритме пошаговой диагностики врождённых холестатических болезней печени у детей.

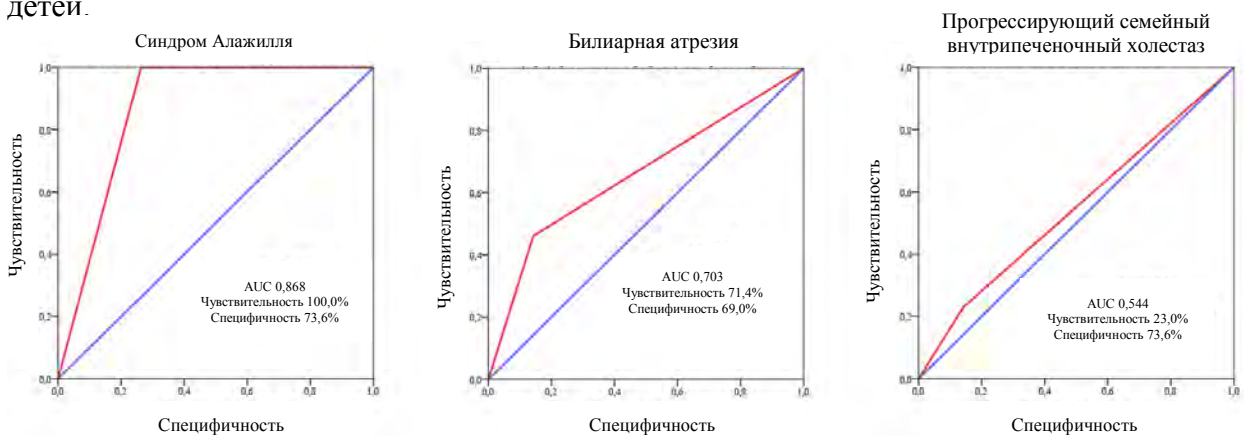


Рисунок 1. Диагностическая значимость внутриутробной гипотрофии при врожденных холестатических болезнях

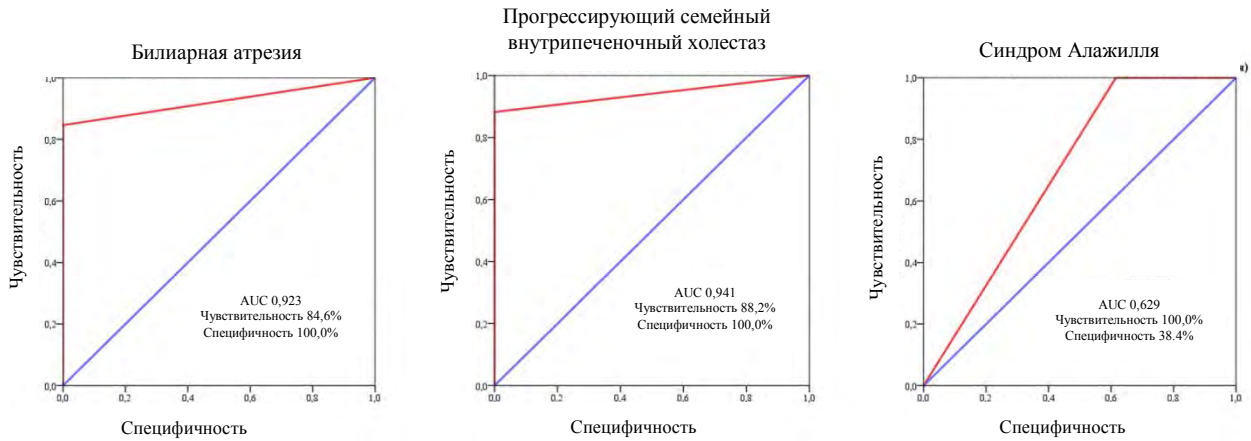


Рисунок 2. Диагностическая значимость гепатомегалии у детей первых трёх месяцев жизни при врожденных холестатических болезнях

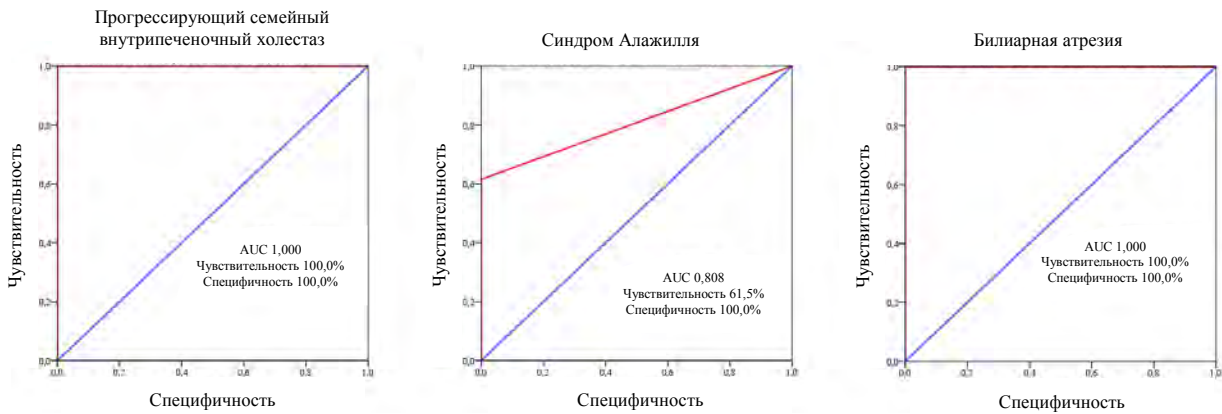


Рисунок 3. Диагностическая значимость гепатомегалии у детей старше трёх месяцев жизни при врожденных холестатических болезнях

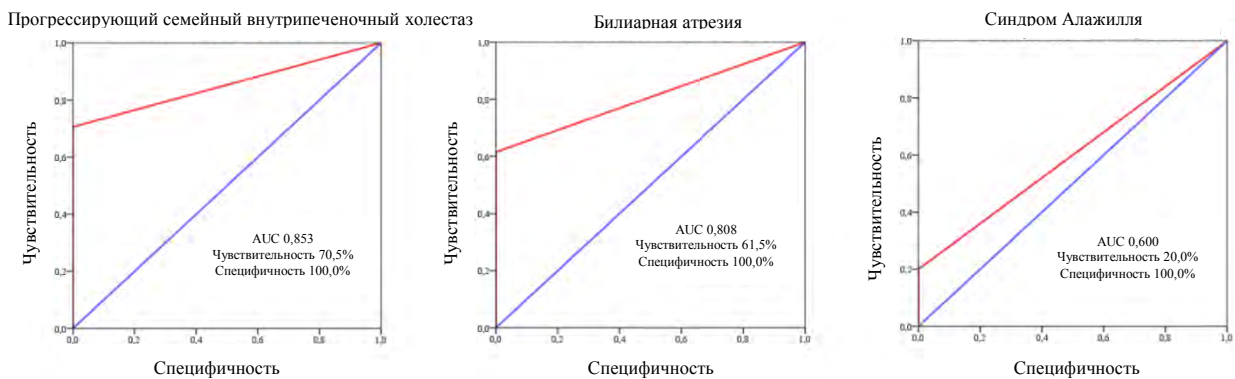


Рисунок 4. Диагностическая значимость спленомегалии у детей первых трёх месяцев жизни при врожденных холестатических болезнях

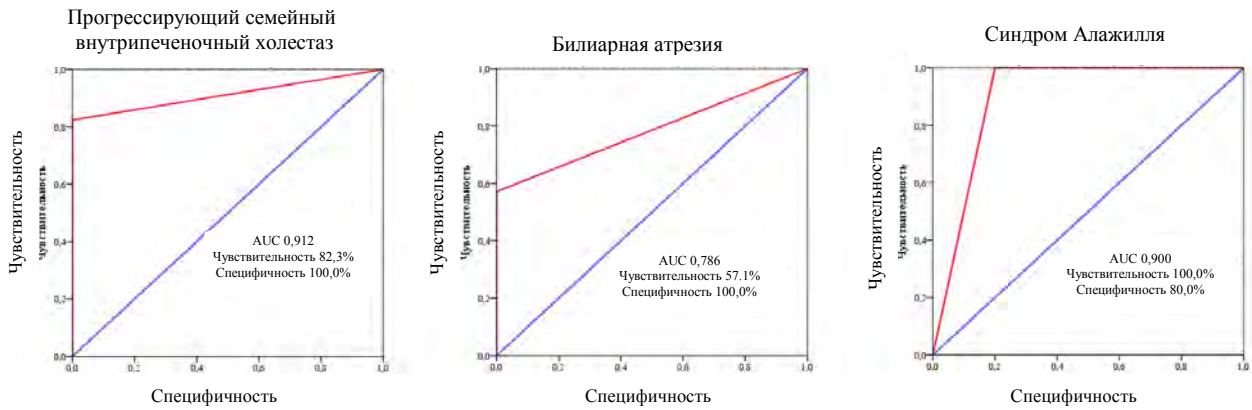


Рисунок 5. Диагностическая значимость спленомегалии у детей старше трёх месяцев жизни при врожденных холестатических болезнях

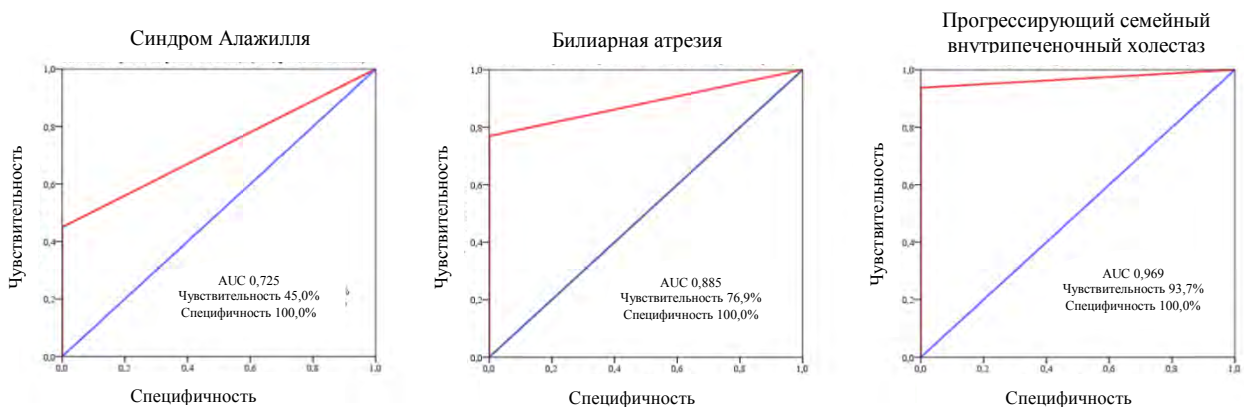


Рисунок 6. Диагностическая значимость ахолии стула при врожденных холестатических болезнях

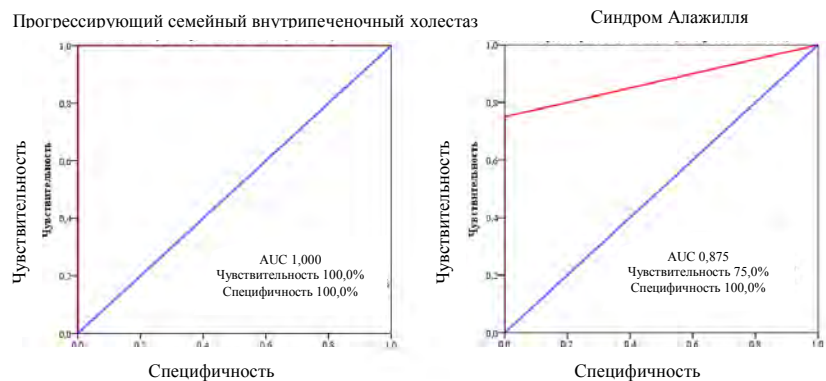


Рисунок 7. Диагностическая значимость кожного зуда у детей старше трёх месяцев жизни при врожденных холестатических болезнях

Уровни АЛТ в крови были максимально увеличены при ПСВПХ и наименее изменены при НТ1. Однако достоверно различить билиарную атрезию от синдрома Алажилия по уровню АЛТ не представляется возможным (табл. 2).

Таблица 1.

Сравнительный анализ хронометрических параметров желчевыделения у детей с врожденными холестатическими заболеваниями

Время максимального накопления РФП (Тмакс)			Время полувыведения РФП (Т1/2)		
Форма патологии	p	Форма патологии	Форма патологии	p	Форма патологии
Синдром Алажилля	0,003	Билиарная атрезия	Синдром Алажилля	0,002	Билиарная атрезия
Синдром Алажилля	0,330	ПСВПХ	Синдром Алажилля	0,005	ПСВПХ
Синдром Алажилля	0,205	Тирозинемия	Синдром Алажилля	0,532	Тирозинемия
Билиарная атрезия	0,356	ПСВПХ	Билиарная атрезия	-	ПСВПХ
Билиарная атрезия	0,000	Тирозинемия	Билиарная атрезия	0,000	Тирозинемия
Тирозинемия	0,047	ПСВПХ	Тирозинемия	0,000	ПСВПХ
ПСХ	0,973	Синдром Алажилля	ПСХ	0,325	Синдром Алажилля
ПСХ	0,001	Билиарная атрезия	ПСХ	0,000	Билиарная атрезия
ПСХ	0,358	ПСВПХ	ПСХ	0,000	ПСВПХ
ПСХ	0,120	Тирозинемия	ПСХ	0,010	Тирозинемия
Время поступления меченой желчи в кишечник (Ткиш)					
Форма патологии	p	Форма патологии			
Синдром Алажилля	0,552	Билиарная атрезия			
Синдром Алажилля	-	ПСВПХ			
Синдром Алажилля	0,587	Тирозинемия			
Билиарная атрезия	-	ПСВПХ			
Билиарная атрезия	0,662	Тирозинемия			
Тирозинемия	-	ПСВПХ			
ПСХ	0,104	Синдром Алажилля			
ПСХ	0,184	Билиарная атрезия			
ПСХ	0,246	ПСВПХ			
ПСХ	0,002	Тирозинемия			

Таблица 2

Сравнительный анализ уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ) в крови при врождённых холестатических болезнях у детей

Уровень АЛТ (Ед/л)			Уровень АСТ (Ед/л)		
Форма патологии	p	Форма патологии	Форма патологии	p	Форма патологии
Синдром Алажилля	0,106	Билиарная атрезия	Синдром Алажилля	0,007	Билиарная атрезия
Синдром Алажилля	0,012	ПСВПХ	Синдром Алажилля	0,010	ПСВПХ
Синдром Алажилля	0,000	Тирозинемия	Синдром Алажилля	0,004	Тирозинемия
Билиарная атрезия	0,028	ПСВПХ	Билиарная атрезия	0,115	ПСВПХ
Билиарная атрезия	0,000	Тирозинемия	Билиарная атрезия	0,000	Тирозинемия
Тирозинемия	0,001	ПСВПХ	Тирозинемия	0,000	ПСВПХ

По результатам исследования установлено, что наиболее высокий уровень общего билирубина с преобладанием прямой фракции отмечался при ПСВПХ и при БА (табл. 3), умеренно повышался при СА и незначительно повышался при НТ1, что позволяет дифференцировать ПСВПХ и БА от СА и НТ1, но не дифференцирует БА от ПСВПХ, а СА от НТ1.

Таблица 3

Сравнительный анализ содержания билирубина в крови при врождённых холестатических болезнях у детей

Уровень общего билирубина (мкмоль/л)			Уровень прямого билирубина (мкмоль/л)		
Форма патологии	p	Форма патологии	Форма патологии	p	Форма патологии
Синдром Алажилля	0.001	Билиарная атрезия	Синдром Алажилля	0.000	Билиарная атрезия
Синдром Алажилля	0.005	ПСВПХ	Синдром Алажилля	0.000	ПСВПХ
Синдром Алажилля	0.103	Тирозинемия	Синдром Алажилля	0.052	Тирозинемия
Билиарная атрезия	0.437	ПСВПХ	Билиарная атрезия	0.773	ПСВПХ
Билиарная атрезия	0.000	Тирозинемия	Билиарная атрезия	0.000	Тирозинемия
Тирозинемия	0.000	ПСВПХ	Тирозинемия	0.000	ПСВПХ

Уровень ГГТП в крови (табл.4), находящийся в пределах референсных значений и лишь незначительно (до 1,5 верхних границ нормы) повышающийся у детей первых трёх месяцев жизни, позволяет дифференцировать ПСВПХ от других врождённых холестатических болезней. Кроме того, изменения уровней ГГТП можно использовать в дифференциальной диагностике других врождённых холестатических заболеваний.

Таблица 4

Сравнительный анализ уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) в крови при врождённых холестатических болезнях у детей

Уровень ГГТ (Ед/л)			Уровень щелочной фосфатазы (Ед/л)		
Формы патологии	p	Формы патологии	Формы патологии	p	Формы патологии
Синдром Алажилля	0.014	Билиарная атрезия	Синдром Алажилля	0.084	Билиарная атрезия
Синдром Алажилля	0.000	ПСВПХ	Синдром Алажилля	0.205	ПСВПХ
Синдром Алажилля	0.002	Тирозинемия	Синдром Алажилля	0.128	Тирозинемия
Билиарная атрезия	0.000	ПСВПХ	Билиарная атрезия	0.417	ПСВПХ
Билиарная атрезия	0.000	Тирозинемия	Билиарная атрезия	0.752	Тирозинемия
Тирозинемия	0.016	ПСВПХ	Тирозинемия	0.510	ПСВПХ

Детям, отвечающим вышеуказанным критериям, верифицировать врождённое холестатическое заболевание позволяет четвёртый шаг в алгоритме пошаговой дифференциальной диагностики - молекулярно-генетическое исследование. Для верификации наследственной тирозинемии 1 типа необходимо проводить поиск мутаций в гене FAN. Для определения прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 1 и 2 типа необходимо проведение молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск мутаций в генах ABCB11 и APT8B1. Обнаружение мутации в генах JAG1 и NOTCH2 позволяют верифицировать синдром Алажилля (рисунок 8).

ВЫВОДЫ

1. Врождённые холестатические болезни представляют собой тяжелые формы патологии печени с исходом в цирроз, сопровождаются сходными клиническими проявлениями, трудностями в дифференциальной диагностике, необходимой для их раннего выявления и определения тактики ведения пациентов.
2. В дебюте врождённых холестатических болезней у детей раннего возраста наиболее значимыми клиническими проявлениями являются затяжная желтуха в неонатальном периоде, гипохолія или ахолія стула, гепатомегалия или гепатоспленомегалия у детей, родившихся с внутриутробной гипотрофией, от беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Синдромы диспепсии, лихорадки и рахит характерны для холестаза вследствие наследственной тирозинемии 1 типа.
3. Основными дифференциально-диагностическими критериями врожденных холестатических болезней у детей являются хронометрические параметры гепатобилисцинтиграфии: время максимального накопления радиофармпрепарата, полувыведения радиофармпрепарата и поступления меченой желчи в кишечник.
4. При прогрессирующем семейном внутрпеченочном холестазе и билиарной атрезии время максимального накопления замедлено, а время полувыведения и время поступления меченой желчи в кишечник отсутствуют. При синдроме Алажилля время максимального накопления составляет 12,8 минут, время полувыведения замедлено и составляет более 42,1 минут, и фиксируется время поступления желчи в кишечник. При холестазе вследствие наследственной тирозинемии 1 типа время максимального накопления и время поступления желчи в кишечник сходны с синдромом Алажилля, а время полувыведения составляет менее 42,1 минут.
5. Для прогрессирующего семейного внутрпеченочного холестаза характерно повышение уровней аланинаминотрансферазы и общего билирубина с преобладанием прямой фракции свыше 7 верхних границ нормы, при этом уровень гаммаглутамилтранспептидазы не превышает 2 верхних границ нормы. Для билиарной атрезии характерно значение уровня аланинаминотрансферазы в диапазоне 3-7 верхних границ нормы и уровни общего билирубина с преобладанием прямой фракции и гаммаглутамилтранспептидазы, превышающие 7 верхних границ нормы. Для синдрома Алажилля характерен уровень аланинаминотрансферазы, не превышающий 3 верхних границ нормы, а также содержание общего билирубина с преобладанием прямой фракции и уровень гаммаглутамилтранспептидазы, находящиеся в диапазоне от 2 до 7 верхних границ нормы. Для холестаза вследствие наследственной тирозинемии 1 типа характерны

уровни аланинаминотрансферазы и общего билирубина с преобладанием прямой фракции, не превышающие трёх верхних границ нормы, и уровень гаммаглутамилтранспептидазы, не превышающий двух верхних границ нормы.

6. В зависимости от установленных клинико-anamnestических проявлений заболевания, данных биохимического анализа крови и результатов гепатобилисцинтиграфии, характерных для отдельных форм врожденных холестатических болезней, для верификации диагноза показано проведение молекулярно-генетического исследования: тандемной масс-спектрометрии аминокислот, определение концентрации сукцинилацетона в крови и моче и обнаружение мутаций в гене FAN верифицируют наследственную тирозинемию 1 типа; проведение молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск мутаций в генах ABCB11 и APT8B1, верифицируют прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1 и 2 типа; в генах JAG1 и NOTCH2 – синдром Алажилля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с затяжной желтухой в неонатальном периоде, гипохolieй или ахолиеой стула, гепатомегалией или гепатоспленомегалией, которые родились с внутриутробной гипотрофией от беременности, протекавшей с угрозой прерывания, необходимо провести биохимическое исследование крови с определением уровня общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, гаммаглутамилтранспептидазы, изменений коагулограммы, а также провести клинический анализ крови, в котором обнаружение анемии и тромбоцитопении наряду с коагулопатией обуславливает необходимость исследований крови и мочи на сукцинилацетон с целью исключения наследственной тирозинемии 1 типа и дифференцирования её с синдромом Алажилля. Детям с подозрением на наследственную тирозинемию 1 типа проводится исследование на определение концентраций фенилаланина и тирозина в крови методом тандемной масс-спектрометрии, а при их повышении проводится определение концентрации сукцинилацетона в крови и моче.
2. Детям с подозрением на холестатические заболевания показано проведение гепатобилисцинтиграфии с определением времени максимального накопления радиофармпрепарата в печени, времени полувыведения радиофармпрепарата из печени и времени поступления радиофармпрепарата в кишечник. С помощью этих показателей проводится дифференциальная диагностика типа внутрипеченочного холестаза – внутриклеточного синусоидального от дуктулярного. Для прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза и билиарной атрезии характерно отсутствие времени

полувыведения радиофармпрепарата из печени и времени поступления его в кишечник, а время максимального накопления радиофармпрепарата в печени превышает 12,8 минут. При синдроме Алажилля и наследственной тирозинемии 1 типа время максимального накопления радиофармпрепарата в печени менее 12,8 минут, имеется поступление его в кишечник и время полувыведения радиофармпрепарата из печени, которое при наследственной тирозинемии 1 типа менее 42,1 минут, а при синдроме Алажилля – более 42,1 минут.

3. Дифференцировать холестатические болезни у детей позволяет совокупность изменений таких биохимических показателей крови, как уровень аланинаминотрансферазы, общего билирубина с преобладанием прямой фракции, гаммаглутамилтранспептидазы. Для прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза характерно повышение уровня аланинаминотрансферазы и общего билирубина с преобладанием прямой фракции выше 7 верхних границ нормы и находящийся в пределах референсных значений или не превышающий двух верхних границ нормы уровень гаммаглутамилтранспептидазы. Для билиарной атрезии характерен находящийся в диапазоне от 3 до 7 верхних границ нормы уровень аланинаминотрансферазы, а уровень общего билирубина с преобладанием прямой фракции и гаммаглутамилтранспептидазы, превышающие 7 верхних границ нормы. Для синдрома Алажилля характерен не превышающий 3 верхних границ нормы уровень аланинаминотрансферазы, уровень общего билирубина с преобладанием прямой фракции, находящийся в диапазоне 3-7 верхних границ нормы, и уровень гаммаглутамилтранспептидазы, находящийся в диапазоне 2-7 верхних границ нормы. Для холестаза вследствие наследственной тирозинемии 1 типа характерен уровень аланинаминотрансферазы и общего билирубина с преобладанием прямой фракции, не превышающие трёх верхних границ нормы, и уровень гаммаглутамилтранспептидазы, не превышающий двух верхних границ нормы.
4. Пациенты, отвечающие вышеуказанным критериям, нуждаются в подтверждении диагноза путем проведения молекулярно-генетических исследований: для верификации наследственной тирозинемии 1 типа необходим поиск мутаций в гене FAN; синдрома Алажилля - поиск мутаций в генах JAG1 и NOTCH2; прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза - поиск мутаций в генах ABCB11 и ATP8B1 (рис.8).

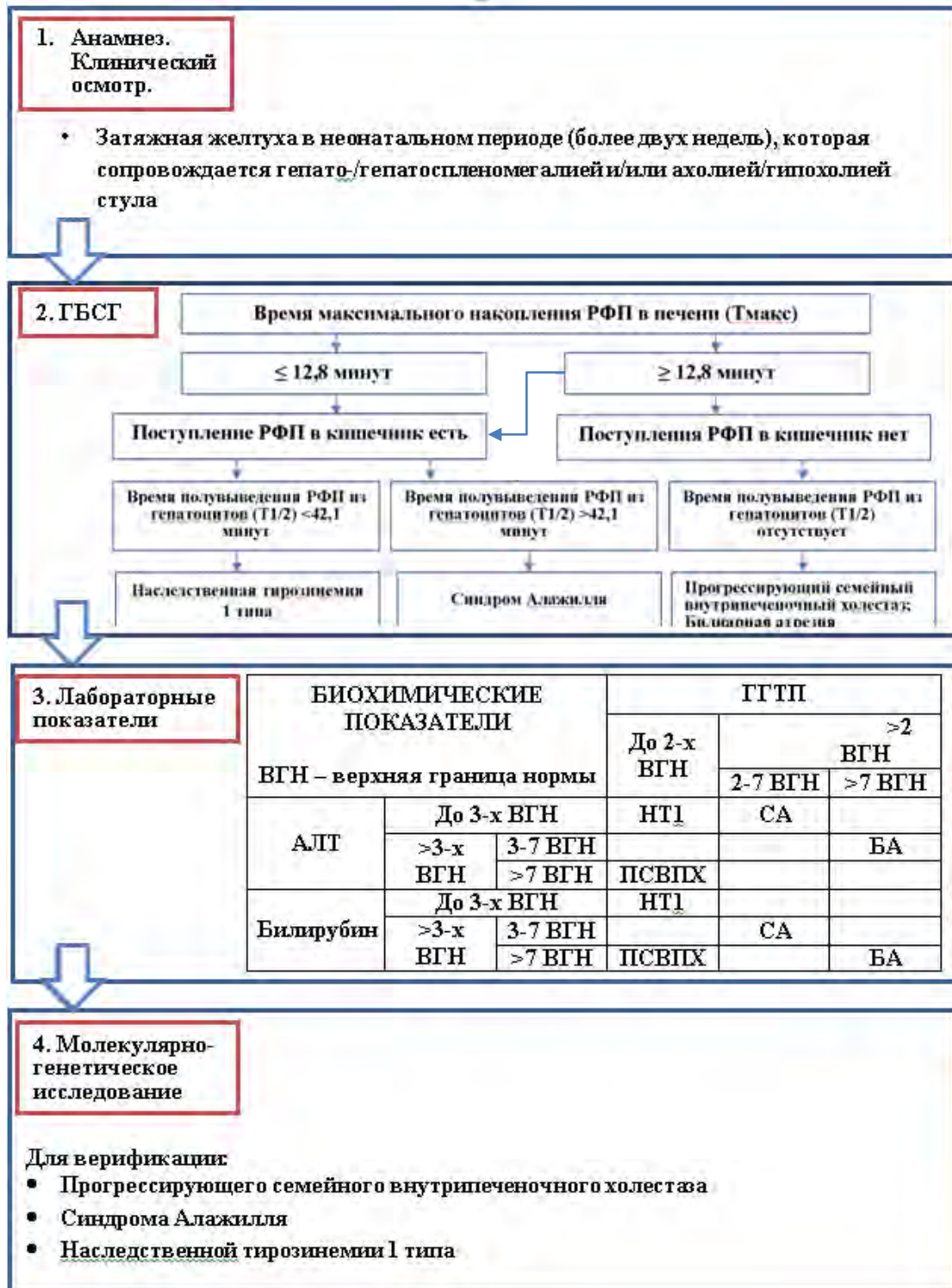


Рисунок 8. Алгоритм пошаговой дифференциальной диагностики врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов И.Е., Никитин А.В., Комарова Н.Л., Герасимова Н.В., Кустова О.В. Современная ядерная медицина в педиатрии // Российский педиатрический журнал. 2015. - Том 18, № 4. – С. 4-13.**
2. Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Карулина А.С. Динамика изменения структуры и функции печени на фоне специфической терапии тирозинемии 1 типа детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XIII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016» - 2016. - № 3-4. М5.
3. Polyakova S.I., Smirnov I.E., Nikitin A.V., Komarova N.L., Gerasimova N.P., Mikhail'ev I.A., Kutcherov J.I. The place of billiscintigraphy in the diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). Journal of Inherited Metabolic Diseases. 2014; 37 (Suppl.1): S171-172.
4. Волынец Г.В., Никитин А.В., Карулина А.С., Скворцова Т.А., Бушуева Т.В. Влияние нитизинона на показатели минерального обмена у детей с тирозинемией 1 типа // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2015». - 2015. № 3-4.
5. Волынец Г.В., Никитин А.В., Карулина А.С., Скворцова Т.А., Бушуева Т.В. Нарушения функции печени у детей с тирозинемией 1 типа и динамика их изменений на фоне терапии нитизиноном // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2015». - 2015. № 3-4.
6. Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Комарова Н.Л. Показатели гепатобилисцинтиграфии в диагностике внутриклеточного холестаза при прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестазе у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2015». - 2015. № 3-4.
7. Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Комарова Н.Л. Показатели гепатобилисцинтиграфии при синдромальной дуктулярной гипоплазии (синдроме Алажилля) у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2015». - 2015. № 3-4.
8. Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Комарова Н.Л. Сцинтиграфические параметры желчевыделения у детей с тирозинемией // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2015». - 2015. № 3-4.
9. **Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Карулина А.С., Смирнов И.Е., Бушуева Т.В., Конова С.Р., Ильин А.Г., Курбатова О.В., Потапов А.С., Геворкян А.К. Пошаговая диагностика наследственной тирозинемии 1-го типа у детей // Российский педиатрический журнал. 2016. - Т. 19, № 3. – С. 132-137.**
10. Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Комарова Н.Л., Герасимова Н.П., Кучеров Ю.И., Фролова К.А. Дифференциальная

диагностика различных типов внутрипеченочного холестаза у детей с хроническими болезнями печени // Российский педиатрический журнал. 2016. - Т.19, № 3. - С. 144-150.

11. Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Бушуева Т.В., Потапов А.С., Геворкян А.К. Динамика нарушения функции печени у детей с наследственной тирозинемией 1 типа на фоне патогенетической терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 18-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2016». -2016. - № 1-2.
12. Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Бушуева Т.В., Потапов А.С., Геворкян А.К. Динамика нарушения структуры печени у детей с наследственной тирозинемией I типа на фоне патогенетической терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 18-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2016». -2016. - № 1-2.
13. Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Комарова Н.Л., Герасимова Н.П., Кучеров Ю.И., Фролова К.А. Диагностика типов внутрипеченочного холестаза с помощью гепатобилисцинтиграфии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материал 18-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2016». -2016. - № 1-2.
14. **Волынец Г.В., Никитин А.В., Потапов А.С., Геворкян А.К., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А. Пошаговая диагностика синдрома Алажилля у детей // Российский педиатрический журнал. - 2016. - Т. 19, № 5. – С. 268-274.**
15. **Волынец Г.В., Намазова-Баранова Л.С., Потапов А.С., Геворкян А.К., Смирнов И.Е., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Особенности ранней диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза // Российский педиатрический журнал. - 2016. - Т. 19, № 6. - С. 332-338.**
16. Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Алгоритм диагностики атрезии желчных путей у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XIII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016» - 2016. - № 3-4. М5.
17. Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Карулина А.С. Пошаговая диагностика наследственной тирозинемии 1 типа у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XIII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016» - 2016. - № 3-4. М5.
18. Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Комарова Н.Л., Герасимова Н.П. Гепатобилисцинтиграфия в дифференциальной диагностике холестаза у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XIII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016» - 2016. - № 3-4. М5.
19. Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Потапов А.С. Дебют врожденных холестатических заболеваний печени у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы XIII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016» - 2016. - № 3-4. М5.
20. Волынец Г.В., Никитин А.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Комарова Н.Л., Герасимова Н.П., Фролова К.А. Дифференциальная диагностика внутриклеточного и

синусоидального холестаза у детей при помощи гепатобилисцинтиграфии // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - Т. 15, № S1. - С. 54.

21. **Волынец Г.В., Геворкян А.К., Бушуева Т.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Хавкин А.И., Ильин А.Г., Конова С.Р., Карулина А.С., Потапов А.С.** Алгоритм пошаговой диагностики и динамика изменений структуры и функции печени на фоне специфической терапии тирозинемии I типа у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. - Т. 131, № 1. - С 58-64.
22. **Волынец Г.В., Никитин А. В., Скворцова Т. А., Потапов А.С., Геворкян А.К., Смирнов И.Е.** Особенности диагностики атрезии желчных путей у детей // Российский педиатрический журнал. - 2017. - Т. 20, № 2. - С.79-84.
23. **Волынец Г.В., Хавкин А.И., Панфилова В.Н., Никитин А.В., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Смирнов И.Е., Конова С.Р.** Дифференциальная диагностика врожденных холестатических болезней у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2017. - Т. 144, № 8. - С 67-74.