



Гурская А.С., Пилюян Ф.С. ✉, Дьяконова Е.Ю., Екимовская Е.В.
Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва,
Россия

Редкий случай сочетания синдрома Беквита – Видемана у новорожденного с билиарной кистой печени

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Гурская А.С.; анализ данных и написание текста – Гурская А.С., Пилюян Ф.С., Дьяконова Е.Ю., Екимовская Е.В.; научное редактирование – Гурская А.С., Дьяконова Е.Ю., Екимовская Е.В.

Информированное согласие: авторы получили подписанное информированное согласие законных представителей пациента на опубликование его данных в медицинском издании.

Для цитирования: Гурская А.С., Пилюян Ф.С., Дьяконова Е.Ю., Екимовская Е.В. Редкий случай сочетания синдрома Беквита – Видемана у новорожденного с билиарной кистой печени. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):344–354. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.014>

Подана: 22.12.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: fpiloyan@bk.ru

Резюме

Синдром Беквита – Видемана – это редкое (1 на 10 340 живорожденных) генетическое заболевание, характеризующееся избыточным ростом тканей и нарушением процессов клеточной пролиферации с развитием различных клинических проявлений. Для диагностики используется общепризнанная балльная система оценки, включающая основные и вспомогательные признаки. В данной статье представлен редкий клинический случай успешного лечения новорожденного с синдромом Беквита – Видемана и билиарной кистой печени. Образования печени в составе синдрома Беквита – Видемана чаще всего представлены преимущественно гепатобластомой. Также описаны случаи гемангиомы печени, мезенхимальной гамартомы, кальцифицирующей гнездовой стромальной эпителиальной опухоли, гетеротопии ткани коры надпочечников в печень с развитием злокачественного процесса, однако случаев сочетания синдрома Беквита – Видемана с билиарной кистой печени не встречалось. Продемонстрирован опыт наложения цистоеюноанастомоза с формированием петли по Ру с положительным клиническим результатом.

Ключевые слова: синдром Беквита – Видемана, омфалоцеле, образование печени, билиарная киста печени, новорожденные

Aleksandra S. Gurskaya, Felix S. Piloyan ✉, Yelena Yu. Dyakonova, Ekaterina V. Ekimovskaya

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

A Rare Case of Beckwith – Wiedemann Syndrome in a Newborn in Combination with a Biliary Cyst of the Liver

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Aleksandra S. Gurskaya; data analysis and text writing – Aleksandra S. Gurskaya, Felix S. Piloyan, Yelena Yu. Dyakonova, Ekaterina V. Ekimovskaya; scientific editing – Aleksandra S. Gurskaya, Yelena Yu. Dyakonova, Ekaterina V. Ekimovskaya.

Informed consent: the authors obtained signed informed consent from the patient's legal representatives for the publication of his data in a medical journal.

For citation: Gurskaya A., Piloyan F., Dyakonova Ye., Ekimovskaya E. A Rare Case of Beckwith – Wiedemann Syndrome in a Newborn in Combination with a Biliary Cyst of the Liver. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):344–354. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.014>

Submitted: 22.12.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: fpiloyan@bk.ru

Abstract

Beckwith – Wiedemann syndrome is a rare (1 per 10 340 live births) genetic disorder characterized by excessive tissue growth and impaired cell proliferation with variable clinical manifestations. For clinical diagnostic purposes, a generally accepted scoring system is used, which includes main and auxiliary signs. This article presents a rare clinical case of successful treatment of a newborn with Beckwith – Wiedemann syndrome in combination with a biliary cyst of the liver. Liver formations in the Beckwith – Wiedemann syndrome are represented predominantly by hepatoblastoma. Cases of liver hemangioma, mesenchymal hamartoma, calcifying nested stromal-epithelial tumor, heterotopia of adrenal cortex tissue into the liver with the development of a malignant process have also been described, but there have been no cases of a combination of Beckwith – Wiedemann syndrome with a biliary cyst of the liver. The experience of applying cystojejunostomy with a Roux-en-Y loop formation with a positive clinical result was demonstrated.

Keywords: Beckwith – Wiedemann syndrome, omphalocele, liver formation, biliary cyst of the liver, newborns

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Беквита – Видемана относится к спектру заболеваний, характеризующихся избыточным ростом тканей и нарушением процессов клеточной пролиферации с развитием различных клинических проявлений, таких как: перинатальный избыточный рост (макросомия), макроглоссия, омфалоцеле, гемигиперплазия, постнатальная гипогликемия и повышенный риск развития эмбриональных опухолей в раннем детском возрасте [1, 2]. Синдром Беквита – Видемана является мультисистемным расстройством геномного импринтинга со сложной генетической и молекулярной этиологией. Причиной развития синдрома Беквита – Видемана являются генетические или эпигенетические дефекты в 11-й хромосоме, локус p15.52, где расположены

гены импринтинга (CDKN1C и IGF2), которые регулируют рост плода [3]. Данный синдром обычно диагностируется в неонатальном периоде или периоде раннего детства с распространенностью 1 на 10 340 живорожденных [4]. Генетические и эпигенетические изменения часто носят мозаичный характер и приводят к развитию различных клинических фенотипов. К ним относятся «классический синдром Беквита – Видемана» (OMIM 130650), для которого характерны макроглоссия, дефекты передней брюшной стенки, чрезмерный рост в пре- и/или постнатальном периодах, а также пациенты с «изолированной гемигиперплазией» (OMIM 235000) [5]. Также описаны атипичные формы синдрома Беквита – Видемана, которые не вписываются в две указанные группы.

В рамках консенсуса по системе оценки синдрома Беквита – Видемана клинические проявления делятся на основные (большие), при наличии которых подтверждение диагноза становится более вероятным, и вспомогательные (малые), которые встречаются в педиатрической практике независимо и потому имеют меньший вес в данной оценочной системе (см. таблицу) [6].

«Классический синдром Беквита – Видемана» диагностируется при наличии ≥ 4 баллов даже в случае отрицательного результата молекулярно-генетического тестирования. При оценке по шкале ≥ 2 баллов показано генетическое исследование, если нет альтернативных объяснений выявленным находкам (например, гестационный сахарный диабет беременной при макросомии плода/новорожденного). В случае изолированного омфалоцеле генетическое тестирование проводится при наличии выявленной наследственной мутации гена 11p15 у одного из членов семьи (наследственный характер патологии определяется в 10–15% случаев) [7].

Диагностические критерии синдрома Беквита – Видемана
Clinical features of Beckwith – Wiedemann spectrum

Шкала	Признак
Большие клинические признаки (2 балла)	Макроглоссия
	Омфалоцеле (экзомфалоз)
	Гемигиперплазия
	Мультифокальная и/или двусторонняя опухоль Вильмса или нефробластоматоз
	Гиперинсулинизм (гипогликемия более 1 недели и необходимость внутривенного введения глюкозы со скоростью ≥ 8 мг/кг/мин)
	Гистопатологические находки: цитомегалия коры надпочечников, плацентарная мезенхимальная дисплазия или аденоматоз поджелудочной железы
Малые клинические признаки (1 балл)	Вес при рождении > 2 SDS (стандартное отклонение) выше среднего (макросомия больше не относится к большим признакам)
	Простой невус на лице
	Многоводие и/или плацентомегалия
	Складки и/или ямки на ушах
	Транзиторная неонатальная гипогликемия (продолжительностью менее 1 недели и не требующая дальнейших интервенций)
	Типичные опухоли СБВ (нейробластома, рабдомиосаркома, односторонняя опухоль Вильмса, гепатобластома, адренокортикальная карцинома или феохромоцитома)
	Нефромегалия и/или гепатомегалия (висцеромегалия)
	Пупочная грыжа и/или диастаз прямых мышц живота

Нельзя не отметить, что, помимо ультразвуковых методов пренатальной диагностики [8], внедрены и все чаще используются инвазивные методики молекулярно-генетического тестирования с исследованием клеток ворсин хориона, клеток амниотической жидкости и клеток крови плода. Однако сложность обнаружения мозаицизма генов, диапазон молекулярных нарушений, особенности характера метилирования генов в клетках из различных локусов приводят к возникновению как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [9].

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок от 3-й беременности, 2 оперативных родов на сроке 37 недель гестации. Вес при рождении составил 3070 г (+1 SD по шкале INTERGROWTH), рост – 50 см (2 SD по шкале INTERGROWTH). Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Из анамнеза известно, что при плановом ультразвуковом скрининге (II) на сроке беременности 18,2 недели выявлен врожденный порок развития плода – в области пупочного кольца обнаружено грыжевое выпячивание (омфалоцеле) размерами 10×7 мм, в составе которого определялись петли кишечника. Многоводие. Также слева от легочной артерии обнаружен дополнительный сосуд – добавочная верхняя полая вена. Ребенок консультирован врачом-генетиком, выполнен плацентоцентез с последующим молекулярно-цитогенетическим исследованием ворсин хориона, определен женский кариотип плода (46 XX). Учитывая результаты кариотипа и отсутствие ультразвуковых маркеров хромосомной патологии (толщина воротникового пространства, копчик-теменной размер, кость носа – без ультразвуковой патологии), а также отрицательные результаты биохимических маркеров материнской сыворотки (свободная субъединица ХГЧ, РАРР-А – в пределах референсных значений), хромосомная аномалия была исключена. На 27-й неделе гестации у плода были обнаружены анэхогенные объемные образования в правых отделах брюшной полости и правой доле печени размерами 24×18 мм, 8×3 мм и 8×8 мм соответственно, кровоток при цветовом доплеровском картировании не определялся. Ребенок заочно консультирован детским хирургом хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, рекомендовано пролонгирование беременности, наблюдение и родоразрешение в профильном роддоме, с последующей госпитализацией ребенка для проведения оперативного лечения в многопрофильном специализированном стационаре.

На сроке 34–35 недель гестации беременная поступила в ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр» (г. Балашиха) для дальнейшего наблюдения и родоразрешения. После рождения у ребенка был диагностирован врожденный порок развития передней брюшной стенки – омфалоцеле, расщелина твердого и мягкого нёба. Отмечен эпизод критического снижения уровня глюкозы до 0,3 ммоль/л, которое было купировано однократной инфузией раствора декстрозы. Состояние ребенка оставалось стабильным, в проведении дыхательной поддержки не нуждался, гемодинамических нарушений не отмечено.

В первые сутки жизни ребенок был переведен в хирургическое отделение новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для дообследования и оперативного лечения. При осмотре определяется дефект передней брюшной стенки, через который пролабирует петля кишки, покрытая пуповинными оболочками (петля розового цвета, признаков расстройств

микроциркуляции нет, пуповинные оболочки целые). Размер омфалоцеле составил 20×20×15 мм (рис. 1). В области лица имеется капиллярная мальформация, на мочках ушей складки. По данным УЗИ органов брюшной полости в IV сегменте печени подкапсульно визуализируется кистозное образование размером 26×15×15 мм, с тонкой аваскулярной стенкой и анэхогенным содержимым. Признаков висцеромегалии и других объемных образований не выявлено. Для уточнения локализации образования и наличия сообщения с билиарной системой печени выполнена МРТ органов брюшной полости, МР-холангиопанкреатография (рис. 2). Подкапсульно на границе IV и VIII сегментов печени определяется кистозное включение округлой формы, размерами 23×13×20 мм, с ровными контурами, без перифокального отека. Сообщение с желчными протоками достоверно не определяется, внутри- и внепеченочные желчные протоки не изменены. По данным Эхо-КГ подтверждено наличие добавочной левой верхней полой вены, внутри- и внесердечная гемодинамика в норме.

В возрасте пяти суток жизни ребенку выполнено оперативное вмешательство. В ходе операции были удалены эмбриональные оболочки омфалоцеле, при ревизии органов брюшной полости определяются эмбриональные спайки между толстой кишкой и илеоцекальным углом и начальным отделом тонкой кишки. Выполнен адгезиолизис, выявлен незавершенный поворот кишечника, общая брыжейка расправлена. Отмечается выраженный лимфостаз с умеренной лимфореей. После погружения петель кишечника в брюшную полость толстая кишка и илеоцекальный угол с червеобразным отростком располагались слева, тонкая кишка – справа. По передней поверхности печени в области VIII сегмента визуализировано кистозное образование размерами около 25×30 мм. Выполнена пункция образования, получена жидкость объемом 2,5 мл насыщенного желтого цвета с осадком и взвесью. Интраоперационно аспират отправлен на биохимическое исследование: общий билирубин составил 147,7 мкмоль/л. Оболочки кисты иссечены, отправлены на гистологическое исследование. Учитывая интраоперационную картину, а также результаты биохимического исследования, образование расценено как билиарная киста печени. Принято решение о формировании петли по Ру с наложением цистоэнтероанастомоза непрерывным швом монофиламентной нитью длительного срока рассасывания 6/0 (рис. 3, 4). Схематичное изображение выполненной операции представлено на рис. 5. В области зоны анастомоза и в полости малого таза оставлены страховочные дренажи. Выполнена послойная пластика передней брюшной стенки местными тканями с формированием неопупка.

В послеоперационном периоде ребенок наблюдался в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста с круглосуточным мониторингом витальных функций. Через 3 часа после операции по страховочному дренажу из области цистоэнтероанастомоза отмечено однократное отхождение хилезного отделяемого в небольшом количестве (характер жидкости был подтвержден биохимически и цитологически). Добавлена терапия октреотидом (10 мкг/кг/час) в течение пяти суток, на фоне которой истечение хилезной жидкости полностью прекратилось. На вторые послеоперационные сутки пассаж по кишечнику восстановлен, получен самостоятельный обильный окрашенный стул. На шестые послеоперационные сутки удален страховочный дренаж из полости малого таза, ребенок переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных в хирургическое отделение. Учитывая наличие регулярного самостоятельного окрашенного стула, а



Рис. 1. Внешний вид ребенка с омфалоцеле малых размеров
Fig. 1. Physical appearance of the child with small omphalocele

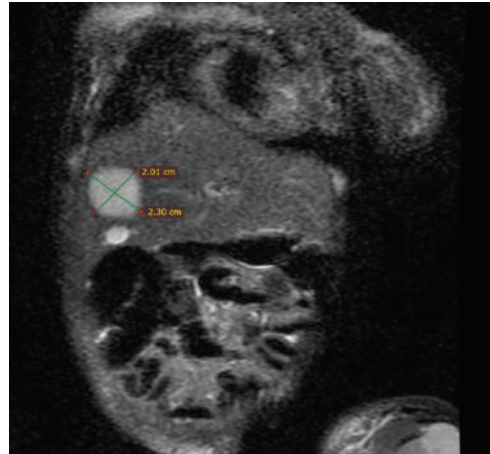


Рис. 2. Результаты МРТ-исследования
Fig. 2. MRI scan

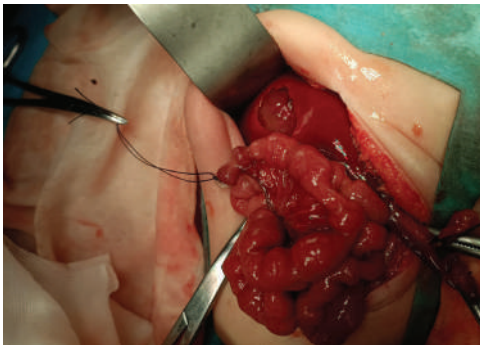


Рис. 3. Киста печени вскрыта, сформирована петля по Ру
Fig. 3. Dissection of biliary cyst, Roux-en-Y loop

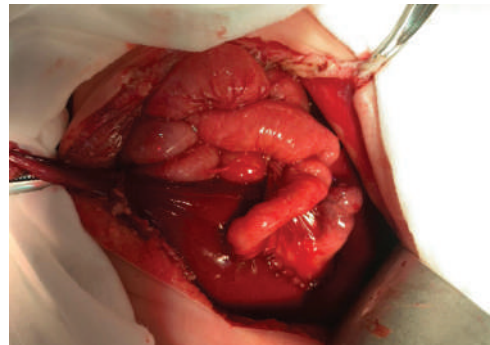


Рис. 4. Цистоеюноанастомоз с формированием петли по Ру
Fig. 4. Cystojejunostomy with Roux-en-Y loop formation

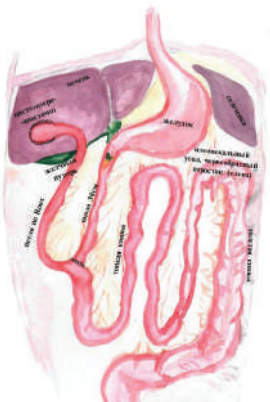


Рис. 5. Схематичное изображение выполненной операции
Fig. 5. Operation pattern

также отсутствие лимфореи, отмену терапии октреотидом и отсутствие застойного отделяемого по желудочному зонду, начато энтеральное кормление специализированной смесью на основе полного гидролизата молочного белка в трофическом объеме с постепенным расширением до физиологической нормы. Кормление проводилось через специализированную соску с докармливанием через желудочный зонд. По достижении физиологического объема ребенок был переведен на грудное вскармливание.

На седьмые послеоперационные сутки на фоне перекрытия страховочного дренажа в области цистоэнтероанастомоза по данным УЗИ свободная жидкость в брюшной полости отсутствует, дренаж удален.

За время наблюдения у ребенка были отмечены эпизоды тахикардии до 200 ударов в минуту. По результатам суточного мониторирования ЭКГ были выявлены нарушения ритма и проводимости (наджелудочковая экстрасистолия, наджелудочковая пароксизмальная тахикардия), назначена антиаритмическая терапия селективным бета-1-адреноблокатором (бисопролол 0,05 мг/кг/сут) до достижения целевого уровня ЧСС 130 уд/мин. Принимая во внимание эпизод гипогликемии после рождения, ребенок был консультирован эндокринологом, проводился контроль уровня глюкозы перед каждым кормлением, минимальный уровень глюкозы перед кормлением составлял 3,3 ммоль/л, повторных эпизодов гипогликемии не отмечалось. Оперативное лечение расщелины твердого и мягкого нёба челюстно-лицевым хирургом было рекомендовано провести в возрасте от 6 месяцев до 1 года после повторной консультации в плановом порядке. Также ребенок был консультирован врачом-генетиком, выполнено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого выявлено аномальное метилирование критического района хромосомы 11p15, включающего KvLQT (LIT1), подтвержден диагноз – синдром Беквита – Видемана.

На 20-е послеоперационные сутки (в возрасте 25 дней) ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой под амбулаторное наблюдение педиатра, хирурга, эндокринолога, кардиолога и невролога.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления синдрома Беквита – Видемана очень разнообразны, и следует отметить, что классическая триада признаков (макрогlossия, макросомия, дефект передней брюшной стенки) не обязательна для диагностики данного синдрома. Elliott M., Maher E.R. в своем исследовании обобщили клинические данные 91 пациента в постнатальном периоде и сделали вывод о том, что макрогlossия, макросомия и омфалоцеле наблюдались в 99%, 87% и 77% случаев соответственно [11]. Синдром Беквита – Видемана составляет большой клинический спектр симптомов, и некоторые признаки, которые ранее рассматривались как классические проявления синдрома, присутствуют не у всех пациентов [6]. В целях оптимизации клинической диагностики синдрома Беквита – Видемана была разработана балльная система оценки клинических проявлений плода и младенца, признанная международным консенсусом по клинической и молекулярной диагностике, скринингу и лечению детей с синдромом Беквита – Видемана [6]. Учитывая современные возможности лабораторной и инструментальной диагностики, заподозрить синдром Беквита – Видемана можно пренатально с использованием эхографии плода и биохимических тестов (β -ХГЧ, РАРР-А, АФП), однако общепринятого алгоритма и четких показаний

к пренатальному молекулярно-генетическому тестированию в настоящее время нет [6, 12]. Carli D. с соавт. провели ретроспективное исследование серии пациентов со спектром синдрома Беквита – Видемана (n=89) с целью классифицировать пренатальные фенотипические и биохимические признаки на основании их специфичности и распространенности по сравнению с общей популяцией. При обследовании беременных в 25,8% случаев аномалий развития и лабораторных изменений выявлено не было. У новорожденных наблюдались более легкие постнатальные признаки, которые не были обнаружены до рождения (гемигиперплазия, складки/ямки мочек ушей, гипогликемия, малый дефект передней брюшной стенки). В этих случаях избыточный рост младенца почти всегда отсутствовал, в то время как висцеромегалия и макроглоссия были менее выражены. В остальных 74,2% случаев пренатальные находки были противоречивы, что указывает как на широкий фенотипический спектр, так и на молекулярную гетерогенность спектра синдрома Беквита – Видемана. Примечательно, что только в 12,1% случаев было предложено пренатальное молекулярное исследование. Остальным беременным (57,6%) с неспецифическими и слабо выраженными морфологическими и биохимическими изменениями было выполнено инвазивное исследование (хромосомный анализ), неспособное выявить молекулярный дефект, характерный для синдрома Беквита – Видемана. Предложена клиническая система оценки для определения показаний к пренатальному молекулярно-генетическому тестированию. Данная оценочная система включает большие, малые и вспомогательные признаки, при этом пренатальное молекулярно-генетическое исследование показано в случае достижения трех и более баллов по предложенной шкале [12]. В Российской Федерации данная оценочная система в настоящее время не используется.

Спектр синдрома Беквита – Видемана – это самая распространенная причина развития макроглоссии у детей, которая может привести к обструктивной дыхательной недостаточности и трудностям при кормлении ребенка. Макроглоссия может регрессировать самостоятельно по мере роста нижней челюсти, однако в 40% случаев при наличии показаний может потребоваться хирургическая коррекция [13, 14]. Можно предположить, что в нашем наблюдении в связи с наличием сопутствующей патологии челюстно-лицевой области, которая представлена расщелиной твердого и мягкого нёба, клинически значимого увеличения размера языка выявлено не было, однако макроглоссия может отсутствовать вовсе. Elliott M. с соавт. провели крупное ретроспективное исследование, в которое вошли 76 пациентов с подтвержденным диагнозом «синдром Беквита – Видемана». Среди них только у двух детей наблюдалась расщелина нёба, что составило 2,5% [21]. Синдром Беквита – Видемана следует дифференцировать от других синдромов врожденного избыточного роста (например, синдром Симпсона – Голаби – Бемель), для которых характерны некоторые общие черты. В связи с этим расщелина нёба может указывать на альтернативную синдромальную патологию и не входит в общую совокупность клинических признаков синдрома Беквита – Видемана [6, 10, 21].

В течение первых 24–48 часов жизни у всех новорожденных при переходе из внутриутробной во внеутробную жизнь часто наблюдается транзиторное снижение уровня глюкозы в плазме крови, которое, как правило, нормализуется к третьему дню жизни [6, 23]. Гипогликемия при синдроме Беквита – Видемана обусловлена избытком инсулина и встречается у 30–60% детей [1, 2, 22]. Хотя неонатальная

гипогликемия, ассоциированная с синдромом Беквита – Видемана, часто носит транзиторный характер и разрешается в течение нескольких дней, у 20% новорожденных сохраняются явления гиперинсулинизма после первой недели жизни, что требует медикаментозного лечения или даже панкреатэктомии в более тяжелых случаях [6, 15]. В нашем случае после рождения у ребенка возник эпизод гипогликемии до 0,3 ммоль/л, который был скорректирован однократным внутривенным введением декстрозы. Учитывая данные круглосуточного лабораторного мониторинга, состояние расценено как транзиторная гипогликемия новорожденного – 1 балл по шкале оценки симптомов синдрома Беквита – Видемана [6]. При осмотре помимо дефекта передней брюшной стенки обращает на себя внимание наличие складок мочекушей, что также относится к вспомогательному признаку синдрома Беквита – Видемана – 1 балл по шкале оценки [6]. Капиллярная мальформация на лице, в отличие от невусов, не входит в совокупность признаков предложенной системы оценки, однако наше клиническое наблюдение позволяет судить о возможных альтернативных проявлениях.

Эмбриональные опухоли встречаются примерно у 8% детей с синдромом Беквита – Видемана [16]. Образования печени представлены преимущественно гепатобластомой, которая является вторым наиболее распространенным типом опухоли (14%) при данной патологии (первое место занимает опухоль Вильмса – 52%). Риск гепатобластомы у пациентов с синдромом Беквита – Видемана более чем в 2000 раз выше, чем в общей популяции [6, 17]. УЗИ органов брюшной полости – это обследование первой линии у детей с подозрением на поражение печени, однако чувствительность данного метода во многом зависит от опыта исполнителя и локализации образования. В связи с этим среди специалистов сложилось мнение, что ультразвуковое исследование следует сочетать с измерениями уровня сывороточного альфа-фетопротеина (АФП), который секретируется гепатобластомой в >95% случаев [17–19]. Однако в педиатрической практике интерпретация показателей АФП в сыворотке сложна, и его уровень может быть выше у младенцев с синдромом Беквита – Видемана и без гепатобластомы, по сравнению с контрольной группой [18, 20]. В нашем клиническом наблюдении по данным ультразвукового скрининга на 18-й неделе гестации (II) выявлено анэхогенное объемное образование печени с тонкой аваскулярной капсулой, которое увеличивалось в размере соответственно росту плода. Также были обнаружены два объемных образования в правых отделах брюшной полости с анэхогенным содержимым и отсутствием кровотока, которые регрессировали спонтанно к концу беременности. Учитывая характер образований (анэхогенное, однородное содержимое, отсутствие кровотока), малые размеры омфалоцеле, отсутствие хромосомной патологии по данным молекулярно-цитогенетического исследования ворсин плаценты, женский кариотип плода (46 XX), беременность было решено пролонгировать.

Несмотря на отсутствие достоверного сообщения кистозного образования с внутрипеченочными желчными протоками по данным МРТ, интраоперационно, в том числе по результатам биохимического исследования содержимого кисты, образование было расценено как билиарная киста печени. В литературе также описаны случаи гемангиомы печени, мезенхимальной гамартомы, кальцифицирующей гнездовой стромальной эпителиальной опухоли, гетеротопии ткани коры надпочечников в печень с развитием злокачественного процесса, однако случаев сочетания

синдрома Беквита – Видемана с билиарной кистой печени не встречалось [24–27]. С целью профилактики истечения желчи в свободную брюшную полость и развития желчного перитонита принято решение о наложении цистоеюноанастомоза с формированием петли по Ру (рис. 3, 4).

В данном клиническом примере по совокупности обнаруженных проявлений (5 баллов согласно диагностическим критериям синдрома Беквита – Видемана), в том числе таких сопутствующих клинико-инструментальных данных, как добавочная левая верхняя полая вена, наджелудочковая пароксизмальная тахикардия, осложнившая течение послеоперационного периода, незавершенный поворот кишечника, а также капиллярная мальформация на лице, расщелина твердого и мягкого нёба, у ребенка была заподозрена генетическая патология. Выполнено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого выявлено anomальное метилирование критического района хромосомы 11p15, включающего KvLQT (LIT1), подтвержден диагноз – синдром Беквита – Видемана.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Беквита – Видемана характеризуется большим спектром клинических проявлений, что связано с его сложной генетической и молекулярной этиологией. В нашем наблюдении мы столкнулись с редким сочетанием синдрома и билиарной кисты печени у новорожденного. Адекватно выбранный объем хирургического лечения с одномоментной пластикой передней брюшной стенки, иссечением билиарной кисты и наложением цистоеюноанастомоза по Ру позволил достичь успешного клинического результата. Трудности диагностики, особенности хирургического лечения и послеоперационного ведения таких пациентов диктуют необходимость комплексного подхода в их лечении с привлечением команды специалистов в условиях специализированного многопрофильного стационара.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibrahim A., Kirby G., Hardy C. Methylation analysis and diagnostics of Beckwith-Wiedemann syndrome in 1,000 subjects. *Clin Epigenetics*. 2014;6(1):11. doi: 10.1186/1868-7083-6-11.
2. Maas S.M., Vansenne F., Kadouch D.J. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A*. 2016;170(9):2248–60. doi: 10.1002/ajmg.a.37801.
3. Reik W., Brown K.W., Schneid H. Imprinting mutations in the Beckwith-Wiedemann syndrome suggested by altered imprinting pattern in the IGF2-H19 domain. *Hum Mol Genet*. 1995;4(12):2379–85. doi: 10.1093/hmg/4.12.2379.
4. Mussa A., Russo S., De Crescenzo A. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome in North West of Italy. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(10):2481–6. doi: 10.1002/ajmg.a.36080.
5. Kalish J.M., Biesecker L.G., Brioude F. Nomenclature and definition in asymmetric regional body overgrowth. *Am J Med Genet A*. 2017;173(7):1735–1738. doi: 10.1002/ajmg.a.38266.
6. Brioude F., Kalish J.M., Mussa A. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):229–249. doi: 10.1038/nrendo.2017.166.
7. Choufani S., Shuman C., Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(3):343–54. doi: 10.1002/ajmg.c.30267.
8. Kagan K.O., Berg C., Dufke A. Novel fetal and maternal sonographic findings in confirmed cases of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn*. 2015;35(4):394–9. doi: 10.1002/pd.4555.
9. Paganini L., Carlessi N., Fontana L. Beckwith-Wiedemann syndrome prenatal diagnosis by methylation analysis in chorionic villi. *Epigenetics*. 2015;10(7):643–9. doi: 10.1080/15592294.2015.1057383.
10. Li M., Shuman C., Fei Y.L. GPC3 mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet*. 2001;102(2):161–8. doi: 10.1002/1096-8628(20010801)102:2<161::aid-ajmg1453>3.0.co;2-o.
11. Elliott M., Maher E.R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet*. 1994;31(7):560–4. doi: 10.1136/jmg.31.7.560.
12. Carli D., Bertola C., Cardaropoli S. Prenatal features in Beckwith-Wiedemann syndrome and indications for prenatal testing. *J Med Genet*. 2021;58(12):842–849. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107311.
13. Prada C.E., Zarate Y.A., Hopkin R.J. Genetic causes of macroglossia: diagnostic approach. *Pediatrics*. 2012;129(2):e431–7. doi: 10.1542/peds.2011-1732.

14. Kadouch D.J., Maas S.M., Dubois L. Surgical treatment of macroglossia in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome: a 20-year experience and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(3):300–8. doi: 10.1016/j.ijom.2011.10.021.
15. Munns C.F., Batch J.A. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(1):F67–9. doi: 10.1136/fn.84.1.f67.
16. Mussa A., Molinatto C., Baldassarre G. Cancer Risk in Beckwith-Wiedemann Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis Outlining a Novel (Epi)Genotype Specific Histotype Targeted Screening Protocol. *J Pediatr.* 2016;176:142–149.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.038.
17. Trobaugh-Lotrario A.D., Venkatramani R., Feusner J.H. Hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome: does it warrant different treatment? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(5):369–73. doi: 10.1097/MPH.0000000000000129.
18. Clericuzio C.L., Chen E., McNeil D.E. Serum alpha-fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or isolated hemihyperplasia. *J Pediatr.* 2003;143(2):270–2. Doi: 10.1067/S0022-3476(03)00306-8.
19. Tan T.Y., Amor D.J. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: a critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(9):486–90. doi: 10.1111/j.1440-1754.2006.00908.x.
20. Everman D.B., Shuman C., Dzolgancovski B. Serum alpha-fetoprotein levels in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr.* 2000;137(1):123–7. doi: 10.1067/mpd.2000.106217.
21. Elliott M., Bayly R., Cole T. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet.* 1994;46(2):168–74. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04219.x.
22. Mussa A., Russo S., De Crescenzo A. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(2):183–90. doi: 10.1038/ejhg.2015.88.
23. Thornton P.S., Stanley C.A., De Leon D.D.; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238–45. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057.
24. Macchiaiolo M., Markowich A.H., Diociaiuti A. Diffuse infantile hepatic hemangiomas in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome: A new association? *Am J Med Genet A.* 2020;182(8):1972–1976. doi: 10.1002/ajmg.a.61718.
25. Cajaiba M.M., Sarita-Reyes C., Zambrano E. Mesenchymal hamartoma of the liver associated with features of Beckwith-Wiedemann syndrome and high serum alpha-fetoprotein levels. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10(3):233–8. doi: 10.2350/06-07-0128.1.
26. Khoshnam N., Robinson H., Clay M.R. Calcifying nested stromal-epithelial tumor (CNSET) of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Med Genet.* 2017;60(2):136–139. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.001.
27. Kim E.N., Song D.E., Yoon H.M. Adrenal Cortical Neoplasm with Uncertain Malignant Potential Arising in the Heterotopic Adrenal Cortex in the Liver of a Patient with Beckwith-Wiedemann Syndrome. *J Pathol Transl Med.* 2019;53(2):129–135. doi: 10.4132/jptm.2018.11.13.