

Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией

А.Ю. Разумовский^{1,2}, А.В. Дегтярева^{3,4}, Н.В. Куликова², В.Е. Рачков¹, С.А. Ратников^{1,2},
Е.А. Филиппова³, А.А. Пучкова³, М.Б. Албегова³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Remote results of treatment of biliary atresia in children

A.Yu. Razumovskiy^{1,2}, A.V. Degtyareva^{3,4}, N.V. Kulikova², V.E. Rachkov¹, S.A. Ratnikov^{1,2},
E.A. Filippova³, A.A. Puchkova³, M.B. Albegova³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Filatov Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Цель исследования. Анализ ранних и отдаленных результатов хирургического лечения детей с билиарной атрезией. В период с 2000 по 2018 г. операция по Касаи выполнена 120 пациентам с билиарной атрезией. Продолжительность наблюдения варьировала от 6 мес до 15 лет. Оценивалась выживаемость детей с нативной печенью и выживаемость без показаний к трансплантации печени в разные возрастные периоды, а также частота хирургических осложнений, бактериальных холангитов, портальной гипертензии и др.

Результаты. Выживаемость детей с нативной печенью в течение 1 года составила 82,7%; в течение 2 лет – 57,72%; 3 лет – 49,6%; 5 лет – 42,1%; 10 лет и более – 33,25%. В случае эффективной операции отмечены восстановление цвета стула, купирование желтухи и постепенная нормализация уровня билирубина в течение 1-го года. Активность гамма-глутамилтрансферазы и трансаминаз у большинства детей повышалась в раннем послеоперационном периоде и постепенно снижалась в дальнейшем. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями были эпизоды холангита и портальная гипертензия. В течение 1-го года эпизоды холангита выявлены у 50 (42,3%) из 119 детей вне зависимости от эффективности операции Касаи. Признаки портальной гипертензии имелись у 56 (47,75%) детей в течение 1-го года жизни, к 5–10 годам ее частота увеличивалась до 70%.

Заключение. В большинстве случаев операция Касаи продлевает жизнь с нативной печенью, позволяет отложить трансплантацию органа и является эффективным методом лечения детей с билиарной атрезией. Наиболее частыми осложнениями являются холангиты и портальная гипертензия, раннее выявление и своевременное коррекция которых – неотъемлемая часть лечения данных пациентов.

Ключевые слова: дети, билиарная атрезия, лапароскопия, операция Касаи, минидоступ, лапаротомия, желтуха, ахоличный стул, холестаз, холангит, портальная гипертензия, выживаемость, катамнез.

Для цитирования: Разумовский А.Ю., Дегтярева А.В., Куликова Н.В., Рачков В.Е., Ратников С.А., Филиппова Е.А., Пучкова А.А., Албегова М.Б. Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией. Рос вестн перинатол и педиатр 2019, 64:(1): 46–55. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-46-55

The objective. To analyze early and long-term results of surgical treatment of biliary atresia in children. 120 patients with biliary atresia underwent Kasai procedure from 2000 to 2018. The follow-up course varied from 6 months to 15 years. The authors assessed the survival rate of children with native liver and the survival rate without indications for liver transplantation in different age periods, as well as the frequency of surgical complications, bacterial cholangitis, portal hypertension, etc.

The results. The survival rate of children with native liver within 1 year was 82.7%; within 2 years – 57.72%; 3 years – 49.6%; 5 years – 42.1%; over 10 years – 33.25%. In case of effective surgery the authors noted the restoration of stool color, jaundice relief and gradual normalization of bilirubin level during the 1st year. The activity of gamma-glutamyl transferase and transaminases in most children increased in the early postoperative period and, then, gradually decreased. The most frequent postoperative complications were episodes of cholangitis and portal hypertension. During the first year, episodes of cholangitis were detected in 50 (42.3%) of 119 children, regardless of the effectiveness of the Kasai procedure. 56 children (47.75%) had signs of portal hypertension during the first year of life; its frequency increased to 70% by the age of 5–10 years.

Conclusion. In most cases, Kasai procedure prolongs life with the native liver, allowing you to postpone transplantation and it is an effective method of treatment of biliary atresia in children. The most frequent complications are cholangitis and portal hypertension, the early detection and timely correction of them is an integral part of the treatment of these patients.

Key words: children, biliary atresia, laparoscopy, Kasai procedure, mini access, laparotomy, jaundice, acholic stool, cholestasis, cholangitis, portal hypertension, survival, catamnesis.

For citation: Razumovskiy A.Yu., Degtyareva A.V., Kulikova N.V., Rachkov V.E., Ratnikov S.A., Filippova E.A., Puchkova A.A., Albegova M.B. Remote results of treatment of biliary atresia in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(1): 46–55 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-46-55

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Разумовский Александр Юрьевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, гл. детский хирург Департамента здравоохранения Москвы, ORCID: 0000-0002-9497-4070 e-mail: 1595105@mail.ru

Рачков Виктор Евгеньевич – д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением детской хирургии Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «Хавен»)

Ратников Сергей Александрович – аспирант кафедры детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2082-3998

Дегтярева Анна Владимировна – д.м.н., проф. кафедры неонатологии педиатрического факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, зав. по клинической работе

отдела неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0003-0822-751X

Куликова Надежда Владимировна – врач-детский хирург отделения торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова, ORCID: 0000-0003-0834-2630.

Филиппова Елена Александровна – к.м.н., зав. отделением УЗИ в неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Пучкова Анна Александровна – к.м.н., зав. по клинической работе научно-консультативного педиатрического отделения Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

117997 Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4

До середины прошлого столетия билиарная атрезия считалась абсолютно смертельным заболеванием [1, 2]. В 1952 г. профессор М. Касаи впервые выполнил portoэнтероанастомоз на изолированной петле по Ру. При этом удаляется фиброзная ткань в воротах печени и к воротам печени подшивается петля по Ру, благодаря чему происходит восстановление пассажа желчи в желудочно-кишечный тракт [3]. Операция Касаи позволила повысить выживаемость детей с нативной печенью. В настоящее время, по данным разных авторов, пятилетняя выживаемость варьирует от 30 до 70% [4–6]. В большинстве случаев операция Касаи – это паллиативный способ лечения детей с билиарной атрезией, продлевающий жизнь с нативной печенью и являющийся важным этапом подготовки к проведению трансплантации печени. Вместе с тем в литературе описаны пациенты, имеющие хорошее функциональное состояние печени в течение длительного времени (более 20 лет). Самое продолжительное катамнестическое наблюдение пациента с нативной печенью составляет 61 год [6].

Прямое соединение кишечника и внутрпеченочных желчных протоков определяет риск развития холангита, который считается самым частым осложнением в послеоперационном периоде, однако вероятность его возникновения по данным литературы широко варьирует от 45 до 87% [4]. Описаны также кисты желчных протоков, портальная гипертензия, гепатопульмональный синдром и другие осложнения [1, 4, 7].

Цель работы: проанализировать ранние и отдаленные результаты хирургического лечения детей с билиарной атрезией.

Характеристика детей и методы исследования

В период с 2000 по 2018 г. на базе ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова находились 120 детей с диагнозом билиарная атрезия, которым была выполнена операция Касаи. Катамнестическое наблюдение осуществляли в КДЦ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова и НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. Мальчиков было 58 (48,34%),

девочек 62 (51,66%). Средняя масса тела детей на момент рождения составила $3200,813 \pm 532,063$ г, минимальная – 1500 г, максимальная – 4200 г. Среди оперированных детей 13 были недоношенными (от 34 до 36 нед гестации). Дети поступали в отделение в течение первых 3 мес жизни. При поступлении у всех детей отмечались желтуха, обесцвеченный стул, при физическом обследовании – увеличение размеров печени и селезенки; выполнялось стандартное комплексное обследование с целью подтверждения диагноза билиарной атрезии [8].

Средний возраст, в котором была выполнена операция Касаи, составил $82,5 \pm 21,5$ дня. Открытая операция Касаи с антирефлюксной защитой сделана на 34 (28,3%) детям, лапароскопическая операция Касаи – 63 (52,5%), 23 (19,2%) ребенка были прооперированы из минидоступа. Все пациенты в послеоперационном периоде находились в отделении реанимации и получали мультимодальную анальгезию, инфузионную терапию с элементами парентерального питания, желчегонную (урсодезоксихолиевую кислоту из расчета 30 мг/кг/сут), антибактериальную, симптоматическую терапию, а также глюкокортикостероиды по разработанной схеме [9, 10].

Эффективность хирургического лечения и частоту развития осложнений оценивали отдельно в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки. Критериями эффективности были следующие показатели: появления окрашенного стула, купирование или снижение интенсивности желтухи, снижение или нормализации уровня билирубина. Выживаемость детей с нативной печенью и выживаемость без показаний к трансплантации печени оценивали в разные возрастные периоды. Продолжительность наблюдения детей, включенных в исследование, варьирует от 6 мес до 15 лет.

Проанализирована частота развития хирургических осложнений, бактериальных холангитов, а также наличие расширения желчных протоков, портальной гипертензии, гепатопульмонального синдрома. У всех пациентов оценивали функциональное состояние

печени (синдром холестаза; цитолиза; показатели, отражающие синтетическую функцию печени).

Диагноз холангита устанавливали на основании повышения температуры тела до фебрильной, повышения маркеров системно-воспалительной реакции (С-реактивный белок, прокальцитонин, СОЭ, изменения лейкоцитарной формулы и других показателей) в сочетании с различной степенью выраженности клинико-лабораторных проявлений холестаза, синдрома цитолиза и снижения синтетической функции печени. Портальную гипертензию оценивали на основании нарушения кровотока в портальной системе при ультразвуковом доплеровском исследовании (реканализация пупочной вены, асцит, увеличение размеров селезенки), степени выраженности варикозно-расширенных вен пищевода и клинико-лабораторных проявлений гиперспленизма (тромбоцитопения, анемия, лейкопения)

Полученные результаты статистически обработали с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10 (США) и программы Exel 2016. Количественные признаки описывали средними арифметическими значениями, размах вариаций показателей отображали с использованием стандартного отклонения. Качественные признаки описывали абсолютными и относительными частотами их значений. Для сравнения двух связанных групп по одному признаку использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки выживаемости использовали построение кривой Каплана–Мейера.

Результаты

Период пребывания в стационаре

Средняя продолжительность пребывания ребенка в стационаре после операции достигала $24,8 \pm 11$ сут,

минимальный срок – 9 сут, максимальный – 69 сут. Средний возраст, в котором выполнена операция Касаи, составил $82,5 \pm 21,5$ дня, минимальный возраст 27 сут жизни, максимальный – 138 сут (рис. 1). Масса тела на момент операции – $4849,285 \pm 285$ г, минимальная 3000 г, максимальная 6700 г.

Эффективность хирургического лечения (окрашенный стул, купирование и уменьшение интенсивности желтухи, снижение или нормализация билирубина) в период пребывания в стационаре составила 88,3% (106 пациентов). У 14 (11,7%) детей данная операция была неэффективной.

У всех детей с неэффективной операцией стул оставался ахоличным, желтуха и биохимические маркеры холестаза и цитолиза нарастали, показатели синтетической функции печени снижались. В последующем развивался билиарный цирроз печени, что явилось причиной летального исхода у 2 (1,67%) детей в возрасте 5 и 7 мес соответственно, а 12 детям выполнена трансплантация печени в среднем в возрасте $7,8 \pm 2,5$ мес (рис. 2).

У 106 детей с эффективной операцией Касаи отмечали появление окрашенного стула в среднем на $4,36 \pm 4,32$ -е сутки. У большинства больных окрашенный стул появлялся в среднем на 4–8-е послеоперационные сутки, но были отмечены единичные случаи, когда стул окрашивался с 1-х послеоперационных суток, а в одном наблюдении окрашенный стул появился только спустя 34 дня после выполненной операции Касаи. В период пребывания в стационаре у 80 (75,47%) детей интенсивность желтухи уменьшилась, а у 26 (24,5%) была купирована полностью. Уровень билирубина снизился в среднем с $172,5 \pm 62,8$ до $94,9 \pm 62,1$ мкмоль/л у 102 (96,23%) детей, у 4 (3,77%) уровни общего и прямого билирубина достигли нормы (табл. 1).

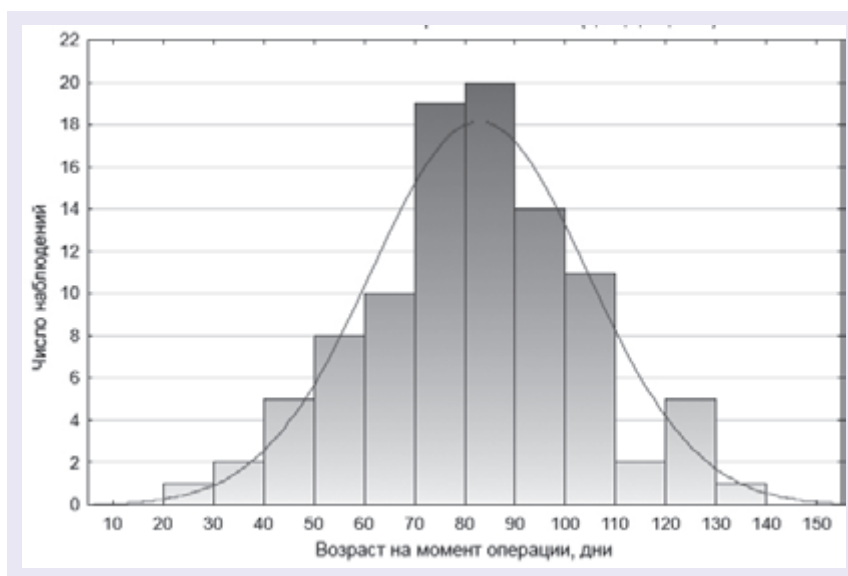


Рис. 1. Распределение детей по возрасту на момент операции

Fig. 1. The distribution of children by age at the time of surgery

У 8 (7,54%) детей наблюдалось быстрое снижение активности фермента гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) с его нормализацией, тогда как у 92,5% (98) пациентов в послеоперационном периоде данный показатель повышался, несмотря на снижение уровня билирубина, появление окрашенного стула и уменьшения выраженности желтухи. Данные изменения были статистически значимыми (см. табл. 1). Активность аланинаминной и аспаргатаминовой трансаминаз (АЛТ, АСТ) у 92,5% детей в раннем послеоперационном периоде повысилась незначительно, что с высокой долей вероятности можно считать закономерной реакцией на оперативное лечение, реакцией ферментов печени на применение ингаляционных анестетиков, сомнолептиков, миорелаксантов и антибактериальных препаратов, поскольку основной их метаболизм происходит в печени. Повышение активности ферментов в послеоперационном периоде, как правило, носило транзиторный характер, и не являлось прогностически неблагоприятным фактором. Уровень холестерина в период пребывания детей в стационаре после операции Касаи статистически значимо не менялся (см. табл. 1).

Показатели синтетической функции печени (альбумин, фибриноген и холинэстераза) у всех пациентов оставались в пределах нормы. У 14 (13,2%)

детей отмечалось умеренное статистически значимое снижение протромбинового индекса. Однако данное состояние не являлось отражением синтетической функции печени, было обусловлено дефицитом витамина К и восстанавливалось после введения менадиона натрия бисульфата.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) размеры печени и селезенки в раннем послеоперационном периоде статистически значимо не менялись ($p>0,05$). У 6 (5,66%) детей определялись начальные признаки портальной гипертензии, проявлявшиеся в виде умеренного асцита и реканализации пупочной вены, которые в дальнейшем самопроизвольно купировались.

Хирургические осложнения в период стационарного пребывания выявлены в 6 (5%) случаях. Перфорация двенадцатиперстной кишки возникла у одного ребенка на 4-е сутки после операции и у 2 пациентов – на 3-и и 7-е сутки соответственно. Данным детям были выполнены повторные операции. У одного ребенка прогрессировала спаечная кишечная непроходимость, что потребовало оперативного лечения на 15-е послеоперационные сутки. У 2 детей развилось желудочно-кишечное кровотечение, которое было остановлено консервативно. Один ребенок с перфорацией толстой кишки умер.

Развитие холангита в раннем послеоперационном периоде выявлено у 54 (45,5%) детей, и во всех

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей крови у 106 детей с эффективной хирургической коррекцией билиарной атрезии до и после операции Касаи

Table 1. Dynamics of laboratory blood parameters in 106 children with effective surgical correction of biliary atresia before and after Kasai operation

| Показатель | До операции $x \pm s(\min; \max)$ | После операции $x \pm s(\min; \max)$ | Критерий Вилкоксона, p |
|----------------------------|--|---|--------------------------|
| ГГТ, ед/л | 689,916 \pm 384,507 (411; 1828) | 929,9 \pm 516 (85; 2284,9) | <0,05 |
| АЛТ, ед/л | 147,938 \pm 93,75 (69; 275,8) | 264,63 \pm 186,801 (82,6; 655,1) | >0,05 |
| АСТ, ед/л | 222,608 \pm 98,57 (145,8; 336) | 243,23 \pm 120,91 (77,9; 459,3) | >0,05 |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 172,491 \pm 62,8 (133,8; 408,8) | 94,9 \pm 62,11 (3,7; 351,3) | <0,05 |
| Билирубин прямой, мкмоль/л | 104,793 \pm 41,76 (81,4; 239) | 60,662 \pm 41,147 (0,9; 240,7) | <0,05 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,64 \pm 1,96 (1,3; 11,88) | 5,504 \pm 2,51 (1,66; 16,09) | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,394 \pm 0,562 (1,24; 4,07) | 2,38 \pm 0,7 (1,48; 4,8) | >0,05 |
| ПТИ, % | 93,337 \pm 13,42 (76; 114,8) | 95,554 \pm 19,08 (51; 141,3) | <0,05 |
| Альбумин, г/л | 38,49 \pm 4,39 (28,2; 46,3) | 37,87 \pm 4,98 (27; 50) | >0,05 |
| Холинэстераза, ЕД/л | 6162,4 \pm 1889,4 (2548,3; 11976) | 5009,6 \pm 1844 (2384,9; 10829) | >0,05 |

Примечание. Здесь и в табл. 2: ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; АЛТ – аланинаминная трансаминаза; АСТ – аспаргатаминовая трансаминаза; ПТИ – протромбиновый индекс.

случаях осуществлялось парентеральное введение антибактериальных препаратов в зависимости от результатов микробиологического исследования. Других осложнений в период стационарного лечения не было.

Катамнестическое наблюдение после выписки из стационара

В процессе динамического наблюдения у всех детей с эффективной операцией Касаи мы наблюдали постепенное снижение или нормализацию биохимических маркеров холестаза и синдрома цитолиза. Средние значения данных показателей в разные возрастные периоды представлены в табл. 2. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени, были в пределах нормы.

В течение первого года у 20 (23,26%) из 86 детей с эффективной операцией Касаи мы наблюдали нормализацию уровня общего билирубина до $10,68 \pm 5,13$ мкмоль/л. У 66 пациентов средний уровень билирубина составил $119 \pm 112,9$ мкмоль/л и был ниже, чем первоначальный – до операции Касаи. В дальнейшем к возрасту 2–3 лет отмечалась нормализация уровня билирубина у всех детей с эффективной операцией.

Активность ГГТ в течение первого года нормализовалась у 18 (20,93%) детей, а у 68 пациентов отмечено ее снижение и средний уровень этого фермента составил $351,52 \pm 89,19$ ед/мл. У 86% детей ГГТ нормализовалась к 3 годам – средний уровень составил $125,1 \pm 85,58$ ед/мл. Однако в нашей серии наблюдений были 4 (11,7%) ребенка старше 3 лет, у которых мы наблюдали сохраняющийся высокий уровень ГГТ – максимальное значение его составило 412,3 ед/мл; при этом уровень билирубина и другие маркеры холестаза были в норме, отсутствовали показания к выполнению трансплантации печени (см. табл. 2).

Активность АЛТ в течение 1-го года жизни нормализовалась у одного ребенка (17 ед/л),

у остальных детей средний уровень АЛТ достигал $109,12 \pm 84,65$ ед/л. Активность АСТ была выше нормы у всех детей – среднее значение составило $105,17 \pm 59,2$ ед/л (см. табл. 2). Нормализацию активности трансаминаз к 4 годам мы наблюдали у 65% пациентов. Однако у 14% детей отмечалось умеренное повышение данных показателей, которое сохранялось в течение 3–5 лет и более после операции Касаи.

Таким образом, согласно нашим наблюдениям у большинства детей с билиарной атрезией после эффективной операции Касаи отмечается нормализация уровня билирубина в течение 1-го года, тогда как активность ферментов ГГТ, АЛТ и АСТ снижается медленнее. При этом у некоторых пациентов повышенный уровень данных показателей сохраняется более 5 лет.

После выписки из стационара наиболее частыми осложнениями были бактериальные холангиты; портальная гипертензия; реже – кистозное расширение внутривисцеральных желчных протоков; у одного ребенка диагностирован гепатопульмональный синдром.

Холангиты

У 50 (42,3%) из 119 детей вне зависимости от эффективности операции Касаи в течение 1-го года мы наблюдали эпизоды холангита, которые требовали повторной госпитализации в стационар. Эпизоды холангита отмечены у 17 (34%) детей с эффективной операцией Касаи и у 33 (66%) детей – в случае неэффективной операции Касаи. У 5 (5,81%) детей в связи с рецидивирующими холангитами была выполнена операция по созданию антирефлюксного клапана, после чего холангиты были купированы. У 17 детей с эффективной операцией Касаи на фоне рецидивирующих холангитов манифестировали признаки нарушения проходимости желчных протоков, что сопровождалось появлением обесцвеченного стула и нарастанием желтухи с постепенным

Таблица 2. Динамика показателей печеночных проб в зависимости от возраста ребенка после операции Касаи
Table 2. Dynamics of changes in liver function tests, depending on the age of the child, after Kasai operation

| Возраст | n | Показатель, $x \pm s$ (min; max) | | | | |
|-------------------|-----|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | | ГГТ, ед/мл | АЛТ, ед/л | АСТ, ед/л | билирубин общий, мкмоль/л | билирубин прямой, мкмоль/л |
| До 1 года | 118 | $162,82 \pm 96,05$ (30; 344,7) | $134,56 \pm 99,76$ (17; 375,1) | $16,03 \pm 79,80$ (39,7; 387,6) | $55,08 \pm 96,21$ (3,3; 979,1) | $34,08 \pm 66,09$ (1,4; 269,1) |
| С 1 года до 2 лет | 91 | $172,26 \pm 183,55$ (6,7; 1267,5) | $123,68 \pm 104,16$ (15; 364,8) | $107,26 \pm 67,43$ (39,3; 380,6) | $16,63 \pm 10,8$ (3,1; 424,9) | $36,22 \pm 73,29$ (1,01; 232,2) |
| С 2 до 3 лет | 51 | $125,1 \pm 85,58$ (8,5; 283,8) | $81,27 \pm 69,98$ (19,3; 242,4) | $93,46 \pm 58,68$ (34; 202) | $19,94 \pm 11,99$ (7; 44,8) | $10,59 \pm 12,8$ (2; 40,6) |
| С 3 до 5 лет | 34 | $92,38 \pm 107,11$ (9; 398,9) | $45,36 \pm 43,3$ (17,1; 162,4) | $51,89 \pm 34,26$ (4,2; 141) | $13,83 \pm 6,53$ (5,6; 28,1) | $4,19 \pm 2,8$ (1,7; 10,1) |
| С 5 до 10 лет | 20 | $146,78 \pm 123,23$ (15,8; 412,3) | $46,06 \pm 32,86$ (20,7; 98,3) | $54,25 \pm 32,13$ (25; 237,3) | $16,4 \pm 7,62$ (6,7; 33,8) | $5,73 \pm 4,1$ (1,6; 15) |
| Старше 10 лет | 8 | $76,25 \pm 84,075$ (16,8; 135,7) | $23,55 \pm 3,04$ (21,4; 25,7) | $35,4 \pm 5,94$ (31,2; 39,6) | $19,15 \pm 5,16$ (15,5; 22,8) | $8,65 \pm 0,35$ (8,4; 8,9) |

формированием цирроза печени. У этих детей трансплантация печени была выполнена в возрасте от 9 до 14 мес (см. рис. 2).

В возрасте от 1 года до 2 лет у 37 (40,7%) детей из 91 включенного в исследование отмечены эпизоды холангита, тяжесть которых требовала госпитализации в стационар с целью парентерального введения антибактериальных препаратов. Из них у 22 детей холангит

стал причиной появления обесцвеченного стула, и купировать данное состояние медикаментозно не представлялось возможным. В последующем у этих детей сформировался билиарный цирроз печени, что потребовало выполнения трансплантации печени в возрасте от 18 до 28 мес жизни (см. рис. 2).

В возрасте от 2 до 3 лет острый холангит развился у 17 (33,3%) детей. Их них в 3 случаях данное

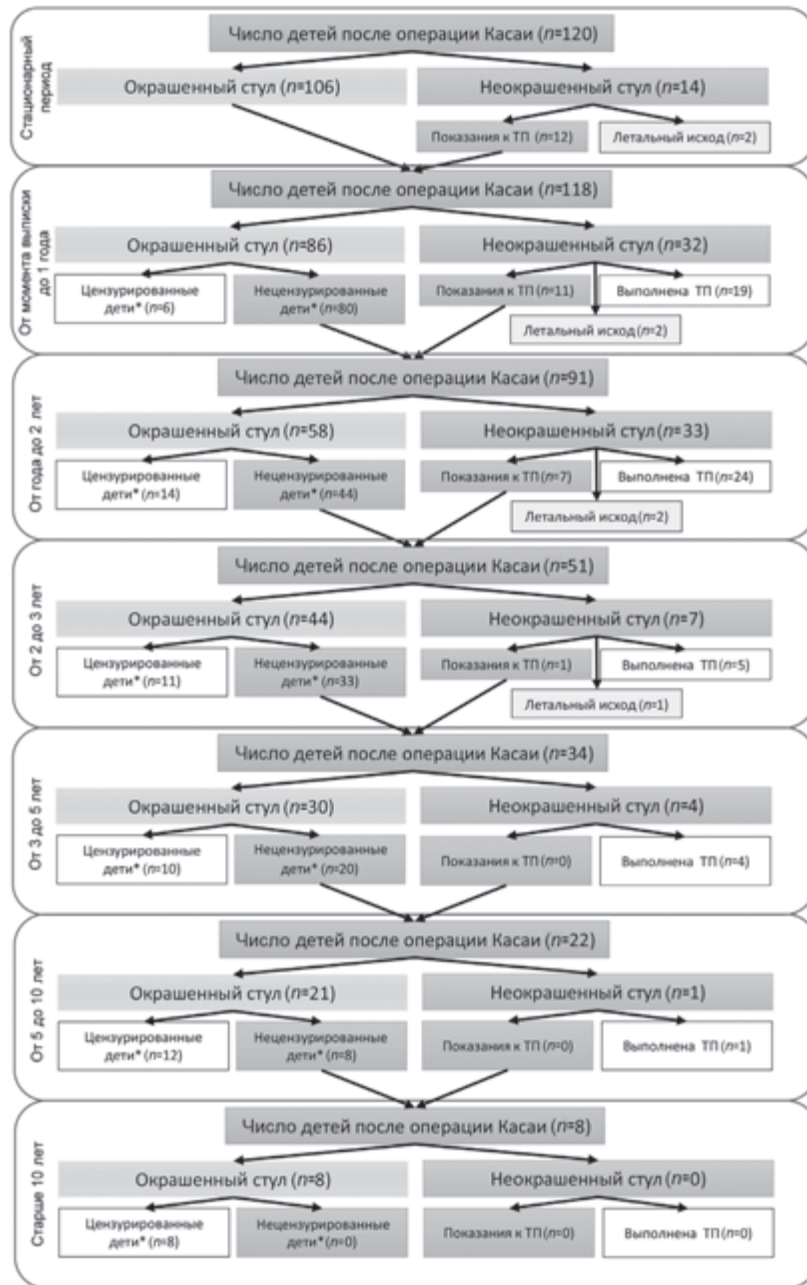


Рис. 2. Результаты наблюдения детей с билиарной атрезией после операции Касаи
 ТП – трансплантация печени. * – цензурированные пациенты – дети, которые вышли из исследования, так как не проходят по возрасту в следующую возрастную группу
 Fig. 2. Observation results of children with biliary atresia after Kasai operation.
 * – censored patients are those children who left the study because they do not pass by age to the next age group; uncensored patients – children who pass into the next age group

состояние проявлялось незначительным повышением маркеров системной воспалительной реакции, при этом не было эпизодов ахоличного стула. У этих больных холангиты удалось купировать в амбулаторных условиях с помощью пероральных антибактериальных препаратов.

В возрасте от 3 до 5 лет холангит мы наблюдали у 6 (17,65%) детей, а в периоде от 5 до 10 лет эпизод острого холангита развился у 3 (15%) пациентов. В группе детей старше 10 лет мы наблюдали одного ребенка с двумя эпизодами холангита с появлением ахоличного стула, но после лечения стул вновь стал окрашенным, а синдрома холестаза и цитолиза купированы.

В нашем исследовании 5 (5,81%) детям в связи с рецидивирующими холангитами была выполнена операция по созданию антирефлюксного клапана, после чего холангиты были купированы. В возрасте до 1 года (5, 7 и 11 мес) были оперированы 3 детей, а в возрасте 18 и 19 мес – 2 ребенка

Портальная гипертензия

В первый год жизни признаки портальной гипертензии появились у 56 (47,45%) из 119 детей; минимальные проявления в виде реканализации пупочной вены имелись у 24 (20,34%), асцит – у 20 (16,95%) больных. Однако стоит отметить, что реканализация пупочной вены в раннем возрасте часто имела транзиторный характер и у 14 детей купировалась к 1,5 года. Варикозно-расширенные вены пищевода имелись у 16 (13,5%) пациентов: у 7 (5,93%) – I степени, у 5 (4,24%) – II степени, у 3 (2,54%) – III степени, у 1 (0,85%) – IV степени. Склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода было выполнено 6 детям; эпизоды кровотечения из расширенных вен до 1 года жизни наблюдались в 5 (4,24%) случаях. Гиперспленизм в виде тромбоцитопении отмечался у 7 (5,93%) детей, а в комбинации с анемией – у 1 (0,85%). Одному пациенту была выполнена трансплантация печени в возрасте 11 мес в связи с развитием резистентного к лечению асцита, но при хорошей функции печени. Один ребенок с портальной гипертензией в возрасте 7,5 мес умер от желудочно-кишечного кровотечения.

В период от 1 года до 2 лет признаки портальной гипертензии выявлены у 37 детей (40,65%) из 91: реканализация пупочной вены у 3 (3,29%); асцит – у 3 (3,29%); варикозно-расширенные вены пищевода – у 13 (14,28%) пациентов (I степени – у 1; II степени – у 7; III степени – у 1). У 3 детей отмечалось кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, и им же было выполнено склерозирование этих вен. В 18 (19,78%) случаев наблюдался гиперспленизм: тромбоцитопения – у 13 (14,28%), комбинация анемии и тромбоцитопении – у 5 (5,49%) детей.

В возрасте от 2 до 3 лет с признаками портальной гипертензии были 20 (39,21%) детей из 51. Реканализация пупочной вены выявлена у 3 (5,88%), асцит – у 2 (3,92%), гиперспленизм – у 7 (13,73%): тромбоци-

топения – у 6 (11,76%); тромбоцитопения в сочетании с анемией – у 1 (1,96%). Варикозно-расширенные вены пищевода наблюдались у 8 (15,68%) детей (I степени – у 5; II степени – у 2; III степени – у 1). Склерозирование вен пищевода было выполнено одному ребенку. В одном случае мы столкнулись с кровотечением, которое удалось купировать консервативно.

В возрасте с 3 до 5 лет признаки портальной гипертензии выявлены у 15 (44,1%) из 34 детей: реканализация пупочной вены – у 4 (11,76%); варикозно-расширенные вены пищевода – у 6 (17,64%) больных (I степени – у 2; II степени – у 3; III степени – у 3); тромбоцитопения – у 5 (14,7%). Среди 20 наблюдаемых детей в возрасте от 5 до 10 лет проявления портальной гипертензии отмечены у 14 (70%): у 7 (35%) – варикозно-расширенные вены пищевода (I степени – у 2, II степени – у 4, III степени – у 1); у 4 – реканализация пупочной вены. Проявление гиперспленизма в виде тромбоцитопении обнаружено у 2 детей. У 8 больных в возрасте старше 10 лет имелись признаки портальной гипертензии, включающие реканализацию пупочной вены – у 3; варикозно-расширенные вены пищевода II степени – у 4, I степени – у 2; гиперспленизм в виде тромбоцитопении – у 2, тромбоцитопения в сочетании с анемией – у 1.

В связи с высоким риском возникновения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода III и IV степени вследствие внутрипеченочной портальной гипертензии 2 детям в возрасте 1,5 и 2,5 года был выполнен спленоренальный шунт малого диаметра, который обеспечивал лишь частичный сброс крови из бассейна воротной вены в *v. cava inferior*. После операции мы отмечали уменьшение степени варикозного расширения вен пищевода до I и II степени.

Расширение внутрипеченочных желчных протоков

У детей младше 1 года и до 3 лет расширение внутрипеченочных желчных протоков мы наблюдали в 8 случаях, из них у 5 пациентов внутрипеченочные желчные протоки были расширены от 0,5 до 4,5 мм, нарушения пассажа желчи не было. Повторные хирургические коррекции в виде формирования цистоэнтероанастомоза при использовании старой петли по Ру были выполнены 3 детям вследствие значительного расширения внутрипеченочных протоков до 30 и 40 мм и в связи с частыми рецидивирующими холангитами. По данным УЗИ, дальнейшего увеличения кист у этой группы детей не отмечено.

В других возрастных группах у больных выявлено транзиторное расширение внутрипеченочных желчных протоков без нарушения пассажа желчи, и показаний к оперативному лечению не было. Стоит отметить, что расширение желчных протоков не сопровождалось снижением синтетической функции печени, что наблюдается при билиарном циррозе печени, и данное состояние можно трактовать как обструкцию, возникшую при формировании портоэнтероанастомоза.

Повторные операции

Одному ребенку через 4 нед после операции Касаи в связи с появлением обесцвеченного стула, нарастанием желтухи, повышением маркеров холестаза и расширением долевых протоков была выполнена повторная операция – реконструкция гепатикоэнтероанастомоза в возрасте 4,5 мес. После этого у ребенка появился окрашенный стул, желтуха была купирована, а маркеры холестаза нормализовались через 2 нед.

Продолжительность жизни с нативной печенью у детей с билиарной атрезией после операции по Касаи

В нашем исследовании выживаемость детей с нативной печенью в разные возрастные промежутки составила: в течение 1 года – 82,7%, 2 лет – 57,72%, 3 – 49,6%, 5 лет – 42,1%, 10 лет – 33,25% (рис. 3). Выживаемость без показаний к трансплантации печени составила в течение 1 года – 72,88% (86 детей), до 2 лет – 63,73% (58 детей), до 3 лет – 86,27% (44 ребенка), до 5 лет – 88,23% (30 детей), до 10 – 95% (19 детей), старше десяти лет 100% (8 детей; см. рис. 2).

Обсуждение

По результатам различных исследований, эффективность операции Касаи широко варьирует от 50 до 95%. В некоторых публикациях эффективность операции оценивалась по нормализации уровня билирубина, в связи с чем результаты эффективности были ниже и в среднем составляли 40% [11–15]. В нашем исследовании эффективность хирургической коррекции билиарной атрезии в раннем послеоперационном периоде составила 88,3%. Окрашенный стул появлялся в интервале от 4 до 8 сут после операции,

при этом купирование желтухи и нормализация уровня билирубина происходили постепенно. У 86 детей уровень билирубина нормализовался в течение 1-го года жизни, у остальных – к 2–3 годам [4–6, 11–15].

Активность ГГТ и трансаминаз в раннем послеоперационном периоде у большинства детей с эффективной операцией повышалась, что с нашей точки зрения может быть реакцией на оперативное вмешательство, а также использование потенциально гепатотоксичных препаратов. Однако в исследовании К. Ihn и соавт. [16] сообщается, что сохраняющийся в течение 5 мес уровень ГГТ выше 500 ед/л при наличии желтухи является прогностически неблагоприятным фактором и достоверно влияет на продолжительность жизни с нативной печенью. В нашем наблюдении у 86% детей отмечалась нормализация ГГТ к 3 годам, а трансаминаз – к 4 годам в 65%. Однако у 14% детей в течение 3–5 лет и более после операции сохранялось умеренное повышение активности ферментов. Следует отметить, что показатели не менялись с возрастом пациента и не являются прогностически неблагоприятными факторами.

В проведенном исследовании выживаемость пациентов с нативной печенью составила 82,7% в течение 1 года с последующим снижением до 33,3% к 10 годам. К моменту написания статьи 8 пациентов перешагнули 10-летний рубеж с нативной печенью и хорошим качеством жизни. Важно отметить, что даже в случае кратковременного, в течение нескольких недель или месяцев положительного эффекта операция Касаи позволяла отсрочить трансплантацию печени, что снижает риск развития осложнений и неблагоприятного исхода.

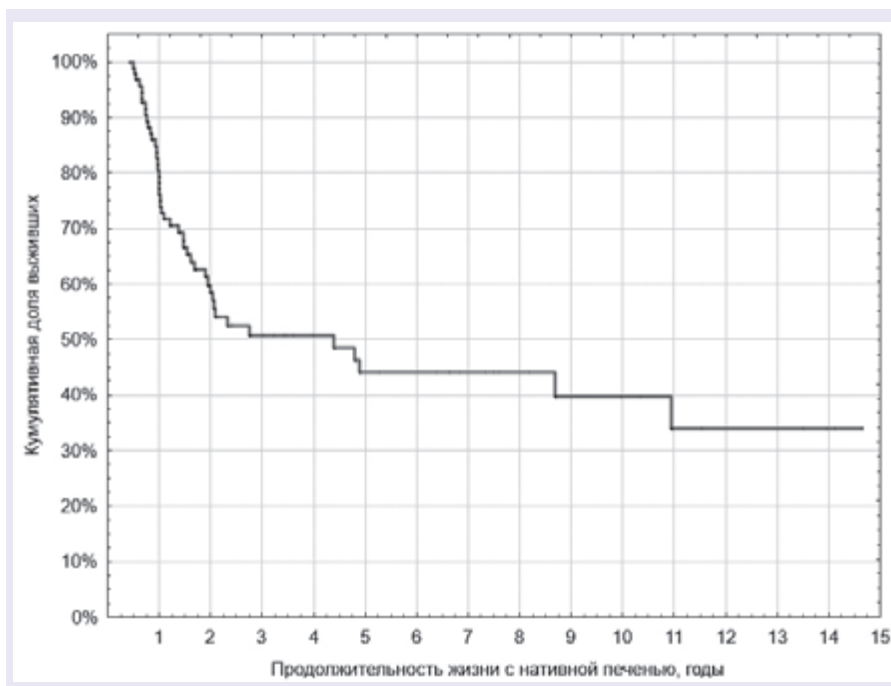


Рис. 3. Продолжительность жизни детей с нативной печенью: кривая Каплана–Майера
Fig. 3. Kaplan–Meier curve for native liver survival in children after Kasai operation

Приведенные нами результаты в целом соответствуют данным зарубежных авторов. По результатам крупного многоцентрового исследования, проведенного во Франции и включившего 1044 пациентов за период с 1986 по 2009 г., выживаемость больных с нативной печенью составила 40, 36 и 30% через 5, 10 и 20 лет соответственно [15]. По данным М. Liu и соавт. [17], выживаемость составила 84% в возрасте до 1 года и 71% в возрасте до 2 лет. В исследовании М. Nio и соавт. [18] выживаемость с нативной печенью в течение 20 лет достигла 33%. В ряде публикаций освещаются клинические наблюдения пациентов с нативной печенью в возрасте 26 лет и 40 лет, но самое длительное наблюдение представил профессор Касаи — прооперированной им пациентке недавно исполнился 61 год [6, 19].

Рецидивирующий холангит был одним из частых осложнений и наблюдался у 42,3% детей до 1 года. С возрастом частота (как и тяжесть) холангитов снижалась и у детей старше 2 лет составляла не более 33%. Данные литературы демонстрируют схожие результаты. Анализ J. Lee и соавт. [20] показал, что 51,5% эпизодов холангитов возникают в первые 180 дней после операции, а 21,6% — между 180-м и 365-м днями, 11,3% — между 12-м и 18-м месяцами, 15,5% — с 18 до 24 мес.

В литературе описаны различные механизмы развития холангитов. Восходящая инфекция из кишки через портоэнтероанастомоз является основной предполагаемой причиной холангита. Результаты бактериологического исследования показали, что в большинстве случаев при развитии тяжелого холангита в крови высеиваются *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* и *Enterococcus faecalis* [20]. Кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков способствует развитию в них воспаления. Застой желчи в относительно широких желчных протоках и мелких кистах затрудняет ее отток, в связи с чем создаются условия для размножения бактерий. Высокое внутрипросветное давление в кишечнике, возможно, также влияет на дренирование желчи и приводит к холестазу, росту патогенной микрофлоры и восходящему холангиту [21]. Y. Luo и соавт. [22] предполагают, что условия для холангита создают ишемия тканей в месте наложения швов и воспалительная реакция со стороны стенки желчных протоков в области среза. Данная теория подтверждается и в проведенном нами исследовании, так как холангиты в раннем послеоперационном периоде развивались у пациентов не только после эффективной операции Касаи, но и после неэффективной, когда отсутствие окрашенного стула исключает контакт содержимого протоков с просветом кишки. По результатам исследования S. Selvalingam и соавт. [23], на частоту развития холангитов в раннем послеоперационном периоде также влияет

диаметр желчных протоков в области операционного поля: диаметр протоков менее 150 мкм ассоциирован с высокой частотой развития холангитов.

Портальная гипертензия различной степени выраженности, варьирующая от умеренной спленомегалии и реканализации пупочной вены, не влияющих на качество жизни пациентов, до асцита и выраженного варикозного расширения вен пищевода, осложнившегося кровотечением, по данным проведенного нами анализа выявлена у 47% детей. Предпосылкой для развития портальной гипертензии в первую очередь служит фиброз печени, который формируется еще до операции и усугубляется у пациентов с рецидивирующими холангитами после операции. Частота портальной гипертензии, по данным литературы, составляет от 37 до 70% [24, 25]. Стоит отметить, что в нашем исследовании при эффективной операции Касаи даже клинически выраженная портальная гипертензия не являлась показанием к экстренной трансплантации печени, так как варикозно-расширенные вены пищевода подлежали плановой хирургической коррекции, тромбоцитопения не сопровождалась геморрагическим синдромом, а анемия не требовала переливания компонентов крови. Мы считаем, что проявления портальной гипертензии можно рассматривать как естественное течение билиарной атрезии, поскольку независимо от эффективности операции Касаи у детей формируется фиброз печени различной степени выраженности, приводящий к возникновению портальной гипертензии.

Заключение

Таким образом, в большинстве случаев операция по Касаи является паллиативным методом лечения детей с билиарной атрезией, продлевающим жизнь с нативной печенью. В нашем наблюдении выживаемость детей в течение первых 2–3 лет составила более 50%, а 8 (33,3%) детей к моменту написания статьи перешагнули 10-летний рубеж с хорошим качеством жизни в отсутствие показаний к трансплантации печени. Вместе с тем даже непродолжительный эффект в течение нескольких месяцев позволяет отсрочить трансплантацию печени, эффективность которой во многом зависит от возраста пациента и состояния на момент операции.

Наибольшее число осложнений отмечается в течение первых 3 лет жизни. В последующем риск развития холангитов, проявлений портальной гипертензии и других осложнений снижается.

Полученные нами данные подчеркивают исключительную важность хирургической коррекции билиарной атрезии — операции по Касаи и последующего динамического наблюдения детей, направленного на раннее выявление и своевременную коррекцию возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Pediatric Surgery* 2012; 21(3): 175–184. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2012.05.010
2. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Diseases* 2006; 28(1): 1–28. DOI: 10.1186/1750-1172-1-28
3. Kasai M., Suzuki S. A new operation for non-correctable biliary atresia: hepatic portoenterostomy. *Shujutu* 1959; 13: 733–739.
4. Cazares J., Koga H., Murakami H., Nakamura H., Lane G., Yamataka A. Laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia: single-center experience and review of literatures. *Pediatr Surg Int* 2017; 33(12): 1341–1354. DOI: 10.1007/s00383-017-4171-7
5. Lai H.S., Chen W.J., Chen C.C. Long-term prognosis and factors affecting atresia from experience over a 25-year period. *Chang Gung Med J* 2006; 29: 234–239.
6. Kelay A., Davenport M. Long-term outlook in biliary atresia. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26(5): 295–300. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.09.003
7. Разумовский А.Ю., Дегтярева А.В., Куликова Н.В., Ускова Н.Г. Лапароскопические операции при билиарной атрезии. *Детская хирургия* 2013; 3: 54–58. [Razumovskiy A.Yu., Degtyareva A.V., Kulikova N.V., Uskova N.G. Laparoscopic surgery for biliary atresia. *Detskaya khirurgiya* 2013; 3: 54–58. (in Russ)]
8. Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярев Д.Н. Синдром холестаза у новорожденных детей. Пособие для врачей. Москва: «4ТЕ-АРТ», 2011; 40. [Degtyareva A.V., Muhina Yu.G., Degtyarev D.N. Cholestasis syndrome in newborns. Manual for doctors. Moscow: «4TE-ART» 2011; 40. (in Russ)]
9. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., Володин Н.Н., Туманова Е.Л., Разумовский А.Ю., Албегова М.Б. Билиарная атрезия. Москва: «4 ЕТ АРТ», 2007; 40. [Muhina Yu.G., Degtyareva A.V., Volodin N.N., Tumanova E.L., Razumovskiy A.Yu., Albegova M.B. Biliary atresia. Moscow: «4 ET ART», 2007; 40. (in Russ)]
10. Ускова Н.Г., Разумовский А.Ю. Лапароскопические операции при пороках развития желчевыводящих путей у детей. Москва, 2014; 99. [Uskova N.G., Razumovskiy A. Yu. Laparoscopic surgery for the malformations of the biliary tract in children. Moscow, 2014; 99 (in Russ)]
11. Davenport M., De Ville de Goyet J., Stringer M., Mieli-Vergani G., Kelly D., McClean P., Stritz L. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999–2002). *Lancet* 2004; 363(9418): 1354–1357. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16045-5
12. Schoen B., Lee H., Sullivan K., Rickertis R. The Kasai portoenterostomy: when is it too late? *J Pediatr Surg* 2001; 36(1): 97–99. DOI: 10.1053/jpsu.2001.20020
13. Shinkai M., Ohhama Y., Take H., Kitagawa N., Kudo H., Mochizuki K., Hatata T. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(4): 443–450. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318189f2d5
14. Sookpotarom P., Vejchapipat P., Chittmitrapap S., Chongstrisawat V., Chandrakamol B., Poovorawan Y. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience from one institution. *Asian J Surg* 2006; 29(3): 188–192. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60085-3
15. Chardot C., Buet C., Serinet M., Golmard J., Lachaux A., Roquelaure B., Gottrand F. et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986–2009. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1209–1217. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.040
16. Ihn K., Ho I., Chang E., Han S. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2018; 53(3): 461–467. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.001
17. Liu M., Huong T., Hoang X., Doan L., Trinh S., Anh Nguyen H., Thanh Le H., Holterman A. Biliary atresia in Vietnam: Management and the burden of disease. *Surgery* 2017; 161(2): 533–537. DOI: 10.1016/j.surg.2016.08.012
18. Nio M., Wada M., Sasaki H., Tanaka H., Okamura A. Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2012; 47(12): 2179–2183. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.003
19. Omar H., Siglin S., Laurie T., Kavin H. 26-year-old survivor of Kasai procedure with native liver. *ACG Case Report J* 2016; 3(3): 221–223. DOI: 10.14309/crj.2016.56
20. Lee J., Lim L., Quak S., Pradhakaran K., Aw M. Cholangitis in children with biliary atresia: health-care resource utilization. *J Paediatr Child Health* 2014; 50(3): 196–201. DOI: 10.1111/jpc.12463
21. Ernest van Heurn L., Saing H., Tam P. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr* 2003; 142(5): 566–571. DOI: 10.1067/mpd.2003.195
22. Luo Y., Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr* 2008; 4(1): 14–9. DOI: 10.1007/s12519-008-0003-0
23. Selvalingam S., Mahmud M., Thambidorai C., Zakaria Z., Mohan N., Isa M., Sheila M. Jaundice clearance and cholangitis in the first year following portoenterostomy for biliary atresia. *Med J Malaysia* 2002; 57(1): 92–96.
24. Bu L., Chen H., Chang C., Ni Y., Hsu H., Lai H., Hsu W., Chang M. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003; 38(4): 590–603. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50128
25. Lykavieris P., Chardot C., Sokhn M., Gathier F., Valayer J., Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005; 42(2): 366–371. DOI: 10.1002/hep.20547

Поступила 21.11.18

Received on: 2018.11.21

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.