

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

РАТНИКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С БИЛИАРНОЙ
АТРЕЗИЕЙ**

3.1.11 – Детская хирургия

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор
Разумовский Александр Юрьевич

Москва 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Этиология билиарной атрезии	13
1.2. Классификация.....	15
1.3. Клинические проявления.....	16
1.4. Диагностика билиарной атрезии.....	17
1.5. Лечение билиарной атрезии	21
1.6. Факторы, влияющие на увеличение продолжительности жизни детей с нативной печенью.....	28
1.6.1. Анатомо-морфологические особенности билиарной атрезии.....	28
1.6.2. Ранняя диагностика.....	29
1.6.3. Сроки выполнения операции Касаи	31
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.1. Общая характеристика наблюдений.....	35
2.2. Методы обследования детей с билиарной атрезией	37
2.3. Разделение по группам. Общая характеристика групп	41
2.4. Варианты выполнения операции Касаи	45
2.4.1. Открытая операция Касаи с антирефлюксным клапаном.....	45
2.4.2. Лапароскопическая портоэнтеростомия	49
2.4.3. Портоэнтеростомия из минидоступа.....	52
2.5. Критерии оценки результатов и исходов, статистические методы обработки полученных результатов	55
ГЛАВА III. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАЦИИ КАСАИ	58
ГЛАВА IV. ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КАСАИ	67
4.1. Период стационарного пребывания.....	67
4.2. Катамнестическое наблюдение	71
4.3. Холангиты	74

4.4. Портальная гипертензия	76
4.5. Расширение внутрипеченочных желчных протоков	78
4.6. Повторные операции	80
4.7. Продолжительность жизни с нативной печенью после портоэнтеростомии	81
ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Пороки развития желчевыводящих путей (ЖВП) составляют от 6 до 8% всех врожденных пороков развития у детей [2, 11, 12] и являются наиболее распространенными среди пороков развития органов пищеварения. Клиническое значение для хирургов имеют пороки, проявляющиеся симптомами внепеченочного холестаза, так как именно они, в той или иной степени, поддаются хирургической коррекции [9, 14, 15, 16, 28]. В преобладающем большинстве случаев внепеченочный холестаз у новорожденных и детей грудного возраста вызывается билиарной атрезией (БА), которая требует хирургической коррекции. Поскольку без медицинского и хирургического лечения прогрессирование заболевания приводит к формированию фиброза печени с последующим возникновением цирроза печени с портальной гипертензией, развитию печеночно-клеточной недостаточности и смерти в первые несколько лет жизни ребенка [82].

Лечение БА только хирургическое. Суть операции Касаи заключается в создании адекватного пути оттока желчи в тонкую кишку путем формирования петли по Ру и наложения билиодигестивного анастомоза [51]. При этом удаляется фиброзная ткань, которая выполняет желчный пузырь, наружные желчные протоки (НЖВП) и обрабатывается фиброзная площадка, куда подшивается изолированная петля Ру.

По данной проблеме в литературе встречаются сообщения трансплантологов, которые высказываются против выполнения операции Касаи [1, 13, 70], это связано с техническими трудностями выполнения операции Касаи и низкой продолжительностью жизни с нативной печенью. В

то же время ряд авторов высказывается в пользу выполнения операции Касаи, поскольку в их наблюдениях продолжительность жизни с нативной печенью в течение 5-ти лет составляет от 33 до 78% [8, 28, 33, 39, 64, 75]. Максимальный срок наблюдения пациента с нативной печенью с билиарной атрезией после операции Касаи составляет 61 год [32,82].

Степень разработанности

В настоящий момент в мировой литературе ведутся активные дискуссии о том, каким образом выполнять операцию Касаи [8, 9, 12, 19, 27]. В связи с развитием эндохирургии и внедрением ее в мировую практику детской хирургии, операции по коррекции пороков НЖВП также стали выполнять лапароскопически. Впервые лапароскопический портоэнтероанастомоз выполнил Estevas в 2002 году [39, 64]. Данная операция имела неоспоримые преимущества по сравнению с открытой операцией Касаи. Лапароскопическая методика позволяет выполнить операцию Касаи менее травматично и тем самым снизить риск развития спаечной болезни, сократить продолжительность ИВЛ и время пребывания ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в послеоперационном периоде, снизить продолжительность приема наркотических анальгетиков. Также лапароскопическая операция обладает отличным косметическим результатом [8, 9, 12, 33, 35]. Но, как и любая методика, лапароскопия обладает и недостатками. Среди них: увеличение времени операции, менее герметичное формирование портоэнтероанастомоза и, как следствие, увеличение времени дренирования брюшной полости. Технически выполнить лапароскопическую операцию Касаи сложнее, чем аналогичную операцию традиционным способом.

При выполнении открытой операции Касаи выполняется широкая мобилизация печени, и висцеральная поверхность выводится в рану. В

результате этого в последующем отмечается выраженный спаечный процесс в брюшной полости, увеличивается время выполнения этапа гепатэктомии при последующей трансплантации печени [53, 63]. В то же время, при выполнении трансплантации печени после операции Касаи лапароскопическим способом гепатэктомия выполняется быстрее и возможно использование ранее сформированной петли по Ру [12, 33].

Несмотря на широкую освещенность в литературе атрезии желчных ходов и роль операции Касаи при данной патологии, остаются большие вопросы о том, как же следует выполнить операцию Касаи – открыто или лапароскопически, целесообразно ли ее выполнение и меняется ли эффективность данной операции в зависимости от методики ее выполнения.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения детей с билиарной атрезией путем выбора оптимального доступа при формировании портоэнтероанастомоза и разработки схемы диспансерного наблюдения в послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность портоэнтеростомии и продолжительность жизни у детей с нативной печенью после хирургического лечения билиарной атрезии.
2. Определить наиболее значимые критерии оценки эффективности операции портоэнтеростомии у детей с билиарной атрезией.
3. Определить оптимальную технику выполнения операции портоэнтеростомии у детей с билиарной атрезией и сравнить результаты лечения со стандартными методами хирургического лечения.

4. Оценить частоту встречаемости осложнений и разработать схему диспансерного наблюдения детей с билиарной атрезией после проведенной портоэнтеростомии.

Научная новизна

Впервые представлен сравнительный анализ трех различных способов выполнения операции Касаи у детей с билиарной атрезией.

Впервые в РФ оценена продолжительность жизни детей с нативной печенью после операции Касаи. При помощи катamnестического наблюдения проанализировано течение заболевания у детей с билиарной атрезией после операции Касаи, оценена частота холангитов и портальной гипертензии в зависимости от возраста детей.

Разработана схема диспансерного наблюдения пациентов, оперированных по поводу билиарной атрезии с учетом особенностей течения болезни и определен спектр обследований, направленный на своевременное выявление тех или иных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана эффективность и оправданность выполнения операции Касаи у детей с БА.

Доказана одинаковая эффективность различных методик выполнения операции Касаи. Выявлено, что операция Касаи из минидоступа обладает неоспоримыми преимуществами, как при ее выполнении, так и в послеоперационном периоде у детей.

Разработаны практические рекомендации для выполнения операции Касаи из минидоступа.

Показано, что использование мини-инвазивных методов позволяет уменьшить травматизм выполняемых операций, сократить продолжительность пребывания ребенка в стационаре, сократить пребывание ребенка в ОРИТ, уменьшить потребность в использовании обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде, раньше разрешить парез желудочно-кишечного тракта и раньше начать энтеральную нагрузку. Также облегчаются некоторые этапы при выполнении трансплантации печени.

Установлено, что лечение детей с БА и последующее катамнестическое наблюдение должно проходить в специализированном многопрофильном медицинском центре.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала в себя оценку эффективности лечения пациентов с билиарной атрезией в зависимости от способов выполнения операции Касаи в ближайшем и позднем послеоперационных периодах, оценку отдаленных результатов и оценку продолжительности жизни детей с нативной печенью. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка данных). Работа выполнена в дизайне открытого ретроспективного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследований.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Своевременно выполненная операции Касаи позволяет увеличить продолжительность жизни детей с нативной печенью при билиарной атрезии у детей, а ее эффективность не зависит от способа выполнения.

2. Основным критерием эффективности операции Касаи у детей с билиарной атрезией является появление стойко окрашенного стула, а не нормализация биохимических показателей крови.

3. На настоящий момент предпочтительными и благоприятными для ребенка являются мини-инвазивные технологии при выполнении операции Касаи у детей с билиарной атрезией.

4. В раннем и отдаленном послеоперационном периоде после хирургического лечения билиарной атрезии неуклонно возникают такие осложнения, как холангиты и портальная гипертензия, что требует госпитализации ребенка в специализированный медицинский центр и оказания специализированной медицинской помощи.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность хирургического торакального отделения ГБУЗ г. Москвы Детской городской клинической больницы имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы; хирургического торакального отделения и хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; теоретические положения и практические рекомендации диссертации используются в учебном процессе кафедры детской хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Степень достоверности результатов

Дизайн ретроспективного исследования и структура диссертационной работы разработаны на основании поставленной цели и задач исследования. Полученные данные собраны и обработаны с применением современных

средств сбора информации и формирования научной базы. Выполнен их анализ с применением современной статистической обработки. Полученные результаты интерпретированы и описаны в соответствующих главах, информация наглядно представлена в таблицах и рисунках. Опираясь на полученные результаты, сформированы основные научные положения, выводы и рекомендации, которые подкреплены аргументированными фактами.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на научно-практической конференции сотрудников кафедры детской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова и сотрудников ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы; II форуме детских хирургов России с международным участием (октябрь 2018 г., Москва); XII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (март 2017 г., Москва); Международной конференции по детской хирургии и нейрохирургии (сентябрь 2018 г., Армения, Ереван); IV форум детских хирургов России с международным участием (ноябрь 2018 г., Москва); XI всероссийском образовательном конгрессе по анестезиологии и реанимации в акушерстве и неонатологии (ноябрь 2018 г., Москва).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.11. Детская хирургия (медицинские науки). Результаты соответствуют области исследования специальности: пункты 2, 4, 5 паспорта специальности Детская хирургия

Личный вклад

Личное участие автора заключалось в анализе отечественной и зарубежной литературы, формулировании цели и задач исследования, разработке дизайна исследования. Автором лично был проведен отбор и анализ медицинской документации пациентов. Проанализированы клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований, результаты оперативных вмешательств. На основании полученных данных была составлена база данных, а затем автором выполнена ее статистическая обработка с последующей интерпретацией результатов. Полученные результаты оформлены и подготовлены к публикации в научной работе, сформулированы положения и выводы диссертационной работы, обоснованы практические рекомендации. Диссертант принимал непосредственное участие в клинико-диагностическом поиске, лечении, послеоперационном ведении пациентов, а также ассистировал при выполнении оперативных вмешательств у детей с билиарной атрезией.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и

методов исследования, результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 32 рисунками и 12 таблицами. Литературный указатель содержит 16 отечественных и 85 иностранных источников.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология билиарной атрезии

Атрезия желчных ходов или билиарная атрезия (БА), также известная как прогрессирующая холангиопатия – заболевание печени у детей, характеризующееся непроходимостью желчных ходов или их отсутствием, что приводит к развитию синдрома холестаза с последующим формированием билиарного цирроза печени в детском возрасте [6, 14, 15, 16, 28].

По данным различных авторов частота встречаемости БА варьирует от 5 до 32 случаев на 100 000 живорожденных младенцев [28, 29, 47]. У девочек БА встречается чаще, чем у мальчиков [67].

Первое описание данного заболевания принадлежит J. Burns (1817 г.). Автор предположил, что появление желтухи и обесцвеченного стула у ребенка первых месяцев жизни является следствием неизлечимого нарушения проходимости желчевыводящей системы и представляет собой серьезную опасность для жизни младенца [26]. В 1852 году Ch. West описал подобный случай болезни у девочки в возрасте 13-ти недель: ребенок родился здоровым, в срок, от здоровых родителей, но на 3 сутки отмечалась манифестация желтухи, которая постепенно усиливалась, а состояние ребенка ухудшалось. В последующем появились бурая моча и белый кремообразный стул. Затем в 1882 году J. Tomson опубликовал в Эдинбургском медицинском журнале первый большой обзор публикаций, посвященных билиарной атрезии. На основании анализа ранее опубликованных сообщений и результатов собственных наблюдений, включавших в себя 50 детей, он сделал заключение о том, что БА

представляет собой прогрессирующее воспалительное поражение желчных протоков неизвестной этиологии [11].

Этиология БА остается не до конца изученной. Рассматриваются различные теории: вирусная [79], иммунная [11, 37, 54, 85, 91], теория порока развития [2, 5, 9, 15, 97], генетическая [4, 5, 66]. По этому поводу нет единого мнения, и в мировой литературе встречается достаточно много сообщений, посвященных этиологии БА.

Согласно теории порока развития, предполагают отсутствие канализации первичной эпителиальной закладки в эмбриональной стадии [2]. Однако пороки развития желчевыводящей системы могут быть результатом инфекции, интоксикации или могут быть вызваны другими патологическими факторами, оказывающими влияние на морфогенез на ранних сроках внутриутробного развития. Большинство детей с билиарной атрезией имеют меконий, окрашенный желчью. Это позволяет предполагать нормальную первоначальную закладку желчных протоков и практически исключает теорию порока развития, но, с другой стороны, в исследовании Muller F (1991) [69] сообщается о том, что в трех исследованиях амниотической жидкости отмечалось снижение уровня ГГТ, затем у данных детей была диагностирована БА [69].

Формирование БА может быть результатом аномального морфогенеза или повреждением нормально сформированных желчных протоков [39].

Патологический морфогенез билиарного дерева рассматривают как этиологический фактор эмбриональной формы билиарной атрезии. Правомерность генетической гипотезы косвенно подтверждается тем, что у 10-20% детей с билиарной атрезией имеет место существование других аномалий внутренних органов. Эмбриональную форму атрезии наружных желчевыводящих протоков связывают с нарушением морфогенеза из-за мутаций генов, регулирующих развитие желчных протоков. Однако в литературе широко приводятся данные о том, что билиарная атрезия является

приобретенным, а не наследственным заболеванием. При перинатальной или приобретенной форме билиарная система развивается правильно, но позднее она подвергается воздействию провоцирующих факторов, приводящих к облитерации желчных путей [11].

1.2. Классификация

В настоящее время большинство авторов (Chardot, Davenport) [28, 33] подразделяют билиарную атрезию по анатомическим типам: синдромальная форма (около 10%), которая сочетается с разными аномалиями развития, такими как полиспления, аспления, пороки развития органов брюшной полости и сердца (*Situs inversus*, предуденальная воротная вена), и несиндромальная (около 90 % случаев) или изолированная билиарная атрезия.

Также выделяют две классификации билиарной атрезии: Французская, включающая в себя 4 типа, и Японская/Британская классификация, включающая 3 типа [8, 17, 28, 31, 39].

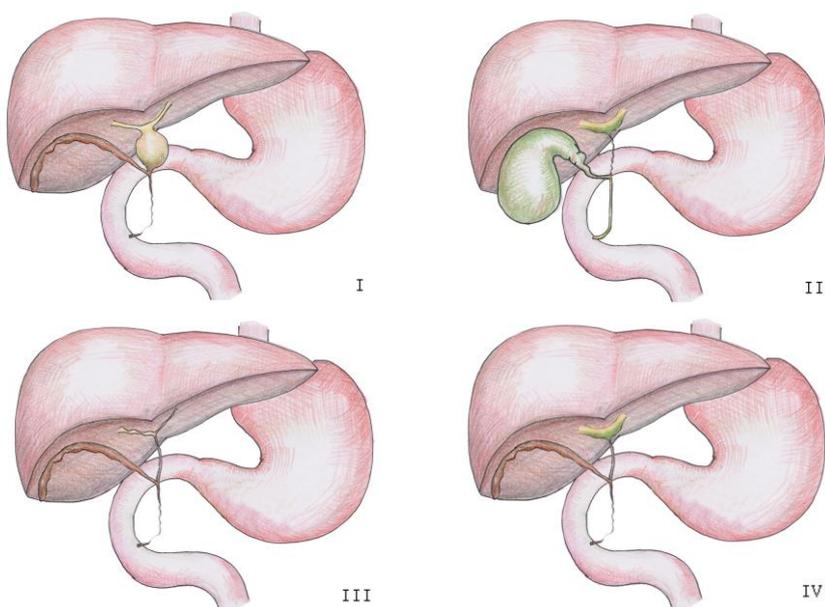


Рисунок 1. Французская классификация билиарной атрезии

При I-ом типе по Французской классификации облитерированным является изолированно общий желчный проток, и данный тип соответствует 1 типу Японско/Британской классификации [9, 28].

Характерной чертой II-ого типа по Французской классификации является наличие кисты в воротах печени и облитерация общего желчного протока, что соответствует 2 типу Японско/Британской классификации [9, 28, 29].

При III-ем типе по Французской классификации облитерированы левый и правый печеночные протоки, при этом наружные желчные протоки (желчный пузырь, пузырный проток, печеночный проток и холедох) проходимы. Это соответствует 3 типу Японско/Британской классификации.

Для IV-ого типа характерна обструкция всех наружных желчных протоков с сохранением внутripеченочных желчных протоков. Данная форма в Японско/Британской классификации включена в 3 тип.

Типы БА влияют на результаты лечения [8, 9, 17, 28, 31].

1.3. Клинические проявления

В большинстве случаев дети рождаются с нормальными антропометрическими показателями, соответствующими физиологической норме. Желтуха проявляется на 2-3 сутки жизни. Ахоличный стул и темная моча, в среднем, на 14 сутки, а гепатоспленомегалия манифестирует, начиная с 2-3 недели жизни ребенка [9, 28, 29].

При билиарной атрезии в лабораторных показателях отмечаются достаточно стандартные проявления холестаза. Повышение ГГТ, гипербилирубинемия за счет прямой фракции. Ферменты цитолиза повышаются постепенно [29]. Маркеры, отражающие функцию печени (белок, фибриноген, холинэстераза, глюкоза, холестерин), на ранних сроках болезни не изменяются. В более позднем возрасте отмечается снижение

уровня альбумина и фибриногена. В коагулограмме определяются признаки печеночной коагулопатии. Вследствие дефицита К-зависимых факторов свертывания, у детей с БА возможны проявления геморрагического синдрома, включающие в себя желудочно-кишечное кровотечение, спонтанные интракраниальные кровоизлияния, кровоточивость из мест инъекций [10].

1.4. Диагностика билиарной атрезии

Пренатальная диагностика БА в настоящее время не является распространенным и информативным методом, несмотря на то, что в литературе встречаются единичные сообщения об успешной верификации БА у плода [24, 68, 89]. По результатам исследований лишь у 6 детей из 25 при ультразвуковом исследовании не был идентифицирован желчный пузырь или же он был малого размера. В остальных случаях желчный пузырь определялся, но при последующих ультразвуковых исследованиях в постнатальном периоде у детей встречались классические ультразвуковые признаки БА (отсутствие желчного пузыря, фиброзный конус, малый размер желчного пузыря).

Подтверждение диагноза БА является очень трудной задачей, так как невозможно сделать заключение о данной патологии, выполнив лишь один метод исследования. При подозрении на БА обязательно оценивается цвет и характер каловых масс, проводится биохимическое исследование крови с контролем маркеров холестаза, ультразвуковая диагностика и биопсия печени. Для ранней диагностики билиарной атрезии, основываясь на цвете стула, были разработаны «Цветовые карты» [40, 31]. Также возможно применение радиоизотопного исследования, мультиспиральной магнитноядерной томографии. Но ни один из этих методов не обладает 100% чувствительностью. Поэтому даже использование всех вышеперечисленных

диагностических приемов не исключает необходимости проведения лапароскопической ревизии ворот печени и интраоперационной холангиографии [7, 9, 28]. Однако Balistreri et al. [23] считают, что в отличие от биопсийного метода, лапароскопия не играет никакой роли в оценке проходимости просвета желчных протоков и билиарную атрезию невозможно диагностировать с помощью лапароскопии.

С целью ранней диагностики БА Mushtaq I. Et al [70] проводили попытки скрининга концентрации желчных кислот в кровяных пятнах Гатри у новорожденных при помощи tandemной масспектрометрии (ТМС). Но данная методика скрининга концентрации желчных кислот не является 100% диагностическим критерием для верификации БА у новорожденных [70], поскольку повышение уровня желчных кислот возможно и при других холестатических заболеваниях, например, синдром Алажилля, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Нимана-Пика типа С и др.

Наиболее значимым маркером холестаза для дифференциальной диагностики БА с неонатальным гепатитом является гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). У детей с БА уровень ГГТ значительно выше (902,7 mmol/l против 263/2 mmol/l), чем у детей с другими холестатическими поражениями печени [93]. Tang et al [96] демонстрируют, что повышение уровня ГГТ выше чем 300 mmol/L обладает специфичностью 98% и чувствительностью 38% при дифференциальной диагностики БА с неонатальным гепатитом. Так же Тан делает вывод, что соотношение ГГТ/АСТ более 2 указывает на высокую вероятность атрезии желчных ходов и требует дальнейшего обследования для подтверждения диагноза.

Важным диагностическим критерием является корреляция уровня ГГТ с возрастом. В исследовании Chen et al [32] сообщается о том, что оценивать холестаз по уровню ГГТ лучше в возрасте до 120 дней. Среди новорожденных в возрасте от 31-60 дней уровень ГГТ более 268 mmol/L имел чувствительность 80,5%, а специфичность 75,6% и, соответственно,

точность диагностики БА составила 79,1%. Для возраста 61-90 дней рекомендуемой концентрацией ГГТ является 303 mmol/l. 298 mmol/l в возрасте 91-121 дней и 252 mmol/l для возраста больше 121 дня. Уровни ГГТ для разных возрастных групп различаются по данным зарубежных авторов. В исследовании Rendon-Macias et al [80] сообщается о других соотношениях: для возрастной группы младше 4 недель оптимальным уровнем ГГТ при БА является 150 mmol/l, в диапазоне от 4 до 8 недель – более 250 mmol/l и 300 mmol/l отмечается у детей старше 8 недель.

Таким образом, лабораторные показатели являются немаловажной частью при диагностике БА.

Метод ультразвуковой диагностики с использованием аппаратов экспертного класса является высокоинформативным и физиологичным при обследовании гепатобилиарной системы, не требует предварительной подготовки больного. Кроме того, он выгодно отличается от других инструментальных методов неинвазивностью, безболезненностью, атравматичностью, отсутствием противопоказаний к применению [7]. Многие российские и зарубежные авторы выделяют данный метод из всех остальных и считают его золотым стандартом в диагностике БА у детей [2, 3, 5, 7, 11, 41, 42]. Существует ряд ультразвуковых признаков, характерных для атрезии желчных ходов в периоде новорожденности [1, 48, 70, 95]: отсутствие желчного пузыря или его просвета, размеры желчного пузыря менее 19 мм, отсутствие сократительной способности желчного пузыря в ответ на прием пищи, наличие фиброзного конуса (фиброзного треугольника) в воротах печени. Также при БА отмечается увеличение соотношения диаметра воротной вены к печеночной артерии, возможно наличие полисплении, преудоденальной портальной вены, situs inversus [28]. Но данные ультразвуковые признаки редко встречаются вместе, например, при 3 типе желчный пузырь может быть визуализирован, а при 2-ом типе в воротах печени может определяться киста с анэхогенным содержимым. По

результатам исследований [100] чувствительность ультразвукового метода исследования составляет от 83 до 100 %, а специфичность от 71 до 100 %.

Применение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) [8, 11, 28] в диагностике БА является наиболее точным неинвазивным методом исследования. Критериями билиарной атрезии у новорожденных считается невизуализируемый желчный проток и небольшие размеры желчного пузыря. По данным Wang et al [92] этот метод обладает высокой чувствительностью (100%), специфичностью (96%) и достоверностью 98%.

При проведении гепатобилиарной сцинтиграфии с использованием меченых технецием производных иминодиуксусной кислоты [11] оценивается пассаж желчи с радиофармпрепаратом (РФП) в двенадцатиперстную кишку. Однако данный метод является трудно интерпретируемым и по данным Wang et al [100] может быть использован только в совокупности с другими диагностическими исследованиями. Чувствительность данного метода составляет от 84 до 100%, а специфичность колеблется от 34 до 93% [100].

При невозможности подтвердить диагноз БА с использованием неинвазивных методов исследования, особенно в случаях наличия желчного пузыря в сочетании с ахоличным стулом - необходимо проводить интраоперационную холангиографию [44].

Патоморфологическое исследование биоптатов печени является наиболее чувствительным и достоверным методом ранней диагностики билиарной атрезии, что имеет большое значение для успешного исхода оперативного лечения. Такого мнения придерживаются многие авторы [23, 31, 36, 42, 74, 81].

Dehghani et al. обследовали 19 пациентов с БА (возраст 64 ± 18 дней) с использованием различных методов [36]. Их диагностическая точность выглядит следующим образом: биопсия печени – 96,9%; клиническое

обследование – 70,8%, ультразвуковое исследование – 69,2%; гепатобилиарная сцинтиграфия – 58,5% и изучение ферментов печени – 50,8%. По данным литературы чрескожная биопсия печени имеет высокую диагностическую ценность не только при билиарной атрезии, но и при других холестатических поражениях печени. Для более точной диагностики большое значение имеет адекватность биоптата печени. Valistreri et al. показали, что чрескожная биопсия печени имеет диагностическую точность только при наличии в биоптате не менее 5–7 портальных трактов [4, 23]. При БА выраженность морфологических изменений в печени зависит от возраста ребенка. Проявления холестаза, пролиферации желчных протоков и признаки фиброза в биоптатах печени были незначительными у детей в возрасте одного месяца, но нарастали к трем месяцам жизни у всех детей [2]. Также в своей работе Azarow et al [22] сообщает о важности гистологического исследования и говорит, что у 27 из 31 пациентов (87%) гистологические критерии точно указывали на диагноз БА.

Билиарную атрезию необходимо дифференцировать с неонатальными холестазами, такими как синдром Алажиля, Болезнь Байлера, синдром Кароли, дефицит Альфа-1- антитрипсина, тирозинемия, болезнь Нимана-Пика тип С и т.д. [8, 17, 28].

1.5. Лечение билиарной атрезии

Первые попытки хирургической коррекции БА были сделаны J.B. Holmes в 1916 году. Этому же автору принадлежит концепция деления билиарной атрезии на «корректируемый» и «некорректируемый» типы. Первые результаты успешной операции при «корректируемом» типе билиарной атрезии были опубликованы W.E. Ladd в американском медицинском журнале в 1928 году. На основании 11 успешно проведенных операций было сделано заключение о регрессии клиничко-лабораторных проявлений

заболевания в случае выполнения хирургического лечения [11]. В последующем проводились многочисленные попытки выполнения оперативного лечения, однако по данным Movat F.P. из 147 проведенных операций, лишь в 25 случаях удалось создать портодуоденоанастомоз, эффективным он оказался лишь в 13 случаях. У больных появился окрашенный стул, отмечалась регрессия желтухи, снижение уровня билирубина, но положительный результат был непродолжительным. В конечном итоге у всех детей отмечен рецидив холестаза и развитие билиарного цирроза, приведшего в последующем к летальному исходу [11].

До 1952 года проводились различные попытки дренирования желчных протоков, так проводилась портодуоденостомия, портодуоденостомия с использованием червеобразного отростка, который играл роль антирефлюксного клапана, подводилась двойная петля по Ру. При формировании портоэнтероанастомоза на петле по Ру выводилась двуствольная энтеростома. В 1950-х годах профессор Morio Kasai (Япония) провел работу по изучению патологических изменений внутри- и внепеченочных желчных протоков у детей с БА, в результате которой было сделано два важных вывода: 1) процесс деструкции внутрипеченочных желчных протоков с формированием псевдодуктальной пролиферации портальных трактов прогрессивно нарастает в период со 2 по 12 неделю жизни; 2) гистологические признаки, свидетельствующие о сохранении целостности внутрипеченочных желчных протоков в области ворот печени, являются прогностически благоприятным показателем – в этом случае восстановление проходимости внепеченочных желчных протоков останавливает дальнейшую облитерацию внутрипеченочных протоков. На основании этих исследований в 1952 году Morio Kasai [51, 52] разработал наиболее оптимальную методику для осуществления адекватного пассажа желчи из печени в виде создания портоэнтероанастомоза на изолированной петле по Ру (операция Касаи). При этом немаловажным фактом, от которого

зависит исход оперативного лечения и продолжительности жизни ребенка с нативной печенью, является длина петли Ру. Многие авторы [8, 18, 19, 39, 43, 52] пришли к единому мнению, что чем длиннее петля кишки (оптимальный размер составляет 40-50 см), тем меньше вероятность возникновения бактериальных холангитов в послеоперационном периоде [31], поскольку их возникновение является результатом рефлюкса содержимого кишки в ворота печени. Также разновидностью антирефлюксной защиты, помимо формирования достаточно длинной петли Ру, является создание антирефлюксного клапана на этой же петле [10, 33].

В настоящее время формирование портоэнтероанастомоза на изолированной петле по Ру возможна тремя способами: 1) традиционная операция Касаи (транскостальный доступ), 2) лапароскопическая операция Касаи, 3) роботассистированная портоэнтеростомия. Различные методики выполнения данного оперативного пособия хороши по-своему. Лапароскопические операции позволяют минимизировать травматичность данной процедуры, сокращая использование наркотических анальгетиков и время пребывания ребенка на ИВЛ в послеоперационном периоде, также раньше начинается энтеральная нагрузка [8, 12, 33, 35, 45, 64]. По своей эффективности лапароскопические операции не уступают открытым операциям [33], немаловажным фактом является то, что количество хирургических осложнений после данной методики меньше, чем после открытых операций [33, 58, 64]. Но в мировой литературе встречаются довольно категоричные мнения на счет данного способа [71, 72, 78, 94].

Касаемо роботассистированной портоэнтеростомии в литературе встречаются как положительные так и отрицательные отзывы касаемо данной технологии. К отрицательной стороне относится дороговизна метода, длительное время выполнения оперативного лечения и большие размеры робота по отношению к размерам ребенка. Что затрудняет выполнение оперативного лечения в виду возникновения конфликта инструментов.

Данная проблема отсутствует у взрослых пациентов. Но при этом авторы ценят высокую точность манипуляций, адекватную визуализацию, но в тоже время отсутствие обратной связи при выполнении оперативного лечения доставляет определенный дискомфорт хирургу. Возможно данную проблему удастся решить с дальнейшим развитием аппарата da Vinci [101].

В свою очередь, многие авторы предлагают различные модификации операции Касаи, а именно разнообразные способы формирования портоэнтероанастомоза, направленные на улучшение результатов лечения.

- Модификация Hashimoto [43]: при подготовке площадки помимо того, что выделяют фиброзный конус, производят расширенную диссекцию 4 сегмента печени ультразвуковым диссектором Caviton, тем самым увеличивая поверхность площадки, по которой возможен отток желчи, хотя Sasaki [83] в своем исследовании сообщает о важности глубины иссечения фиброзной площадки. При выполнении данной методики снижение билирубина отмечалось у 32 из 39 пациентов (82%) и 5-ти летняя выживаемость составила 77%. Холангиты встречались в 23% случаев (9 детей), некупируемая желтуха в 5% (2 ребенка). Желудочно-кишечные кровотечения наблюдались у 3 детей, одному ребенку была выполнена склеротерапия варикозно-расширенных вен пищевода. Пересадка печени выполнена 10 детям. Всего умерло 6 детей (15%), трое из них после трансплантации печени.

- Модификация Suzuki [94]: проведение менее обширной диссекции 4-го сегмента печени с помощью ультразвукового скальпеля. Из 53 пациентов у 81,1 % - нормализовался уровень билирубина.

- При модификации Ando [19] для лучшей визуализации нижнего края фиброзной площадки мобилизовали воротную вену и у левой ветви воротной вены перевязывали Аранциев проток. Затем формирование портоэнтероанастомоза на петле по Ру ничем не отличалось от операции Касаи, однако результаты данной методики представлены не были.

- При Модификация Momoko Wada [98] выполняется тракция левой и правой ветвей воротной вены, таким образом увеличивается площадь желчеоттока от печени за счет того, что край портоэнтероанастомоза не заходит на фиброзную площадку.

В своей работе М. Wada сравнивает операции Касаи, выполненные традиционным открытым способом, операции в своей модификации (расширенная портоэнтеростомия) и операции Касаи, выполненные лапароскопическим методом.

Про расширенную портоэнтеростомию Davenport at al. [33, 34, 35] сообщают, что радикальное иссечение всех внепеченочных желчных протоков и широкая портоэнтеростомия, охватывающая все резецированные участки, в которые возможно открываются необлитерированные желчные протоки, являются обязательными, несмотря на трудоемкую и кропотливую технику выполнения. В частности, диссекция ворот печени включает в себя расширенную резекцию проксимальной части фиброзированных протоков с лигированием большого количества мелких сосудов, особенно в поперечном направлении до левого и правого краев хвостатой доли. Очень важно при этом не использовать коагуляцию, поскольку тепловое воздействие электрического импульса губительно влияет на микропротоки [28]. Фиброзная площадка пересекается на уровне задней поверхности воротной вены и удаляется по всей поверхности разреза, что позволяет сделать портоэнтероанастомоз максимально протяженным и широким, а также захватить область между правой и левой ветвями воротной вены. Немаловажным фактом является высота, на которую срезается фиброзный конус [83]. Правую и левую ветви воротной вены нужно отвести, чтобы иссечь фиброзную площадку. Анастомоз между тощей кишкой и паренхимой печени формируется по окружности вокруг иссеченной фиброзной площадки с помощью узловых швов монофиламентными рассасывающимися нитями 5/0 или 6/0.

Интересно, что в докладе Касаи, опубликованном на японском языке в 1959 году [51], он описывает непрерывный шов задней губы анастомоза, наложенный в соединительной ткани гепатодуоденальной связки, и непрерывный передней губы анастомоза, выполненный в толще паренхимы печени. Он также накладывает швы на 2-х и 10-и часах условного циферблата неглубоко в соединительной ткани (не в паренхиме печени) вокруг иссеченной фиброзной площадки в воротах печени. Портоэнтероанастомоз он формирует двухслойно: второй слой включает узловые швы между серозно-мышечным слоем тощей кишки и паренхимой печени по передней губе и между серозно-мышечным слоем и соединительной тканью гепатодуоденальной связки по задней губе. Однако в докладе, опубликованном Касаи в 1979 году на английском языке [52], он уделит особое внимание швам, накладываемым на 2-х и 10-и часах, но не конкретизировал их глубину.

Wada [98] в своей статье уделяет большое внимание технике формирования портоэнтероанастомоза традиционным способом. Основным отличием от модифицированной методики является то, что фиброзная площадка иссекается неглубоко и поэтому не требуется отведение ветвей воротной вены.

Всего в данном исследовании [98] участвовало 36 детей. Вес, возраст, уровень печеночных трансаминаз и ГГТ не имели статистической разницы. В послеоперационном периоде частота холангитов была меньше при модифицированной операции Касаи - 27,2%, при традиционной операции - 69,2%; при лапароскопической - 50%. Продолжительность жизни детей с нативной печенью (4 года) после традиционной операции составляет 23,1%, при модифицированной - 81,8%, при лапароскопическом методе - 83,3%.

Остальные методы оперативного лечения, описанные в литературе (гепатодуоденоанастомоз, цистоэнтероанастомоз, операция Касаи II),

оказались неэффективными и не получили свое призвание в лечении билиарной атрезии [88].

Для профилактики восходящих бактериальных холангитов интраоперационно применяются различные методики: создание антирефлюксного клапана [33], увеличение длины петли Ру. При возникновении рецидивирующих холангитов после операции Касаи, возможно формирование антирефлюксного клапана, который в сочетании с антибактериальной терапией помогает их купировать.

В случаях возникновения кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода вследствие развития внутрипеченочной портальной гипертензии, возможно применение консервативных методов остановки кровотечения с последующим проведением склерозирования или лигирования варикозно-расширенных вен пищевода. Затем, при нормальной функции печени, выполняют портосистемное шунтирование. Такой метод лечения может увеличить продолжительность жизни пациентов с нативной печенью.

В случаях критического снижения функции печени, портальной гипертензии с высоким риском возникновения некупируемых кровотечений из ЖКТ, рецидивирующего восходящего холангита, некупируемого с помощью антибактериальной терапии и хирургически, некупируемой желтухи, ребенку показано выполнение трансплантации печени [7, 8, 15, 16, 28, 31, 34, 42, 53, 63]. При её проведении после лапароскопической операции Касаи часто возможно сохранение петли по Ру, так как спаечный процесс не выражен. Время, затраченное на выполнении гепатэктомии, и объем кровопотери меньше [33], что в целом улучшает течение послеоперационного периода после выполненной трансплантации печени.

1.6. Факторы, влияющие на увеличение продолжительности жизни детей с нативной печенью

1.6.1. Анатомо-морфологические особенности билиарной атрезии

В мировой литературе встречаются исследования, которые приводят зависимость продолжительности жизни пациентов с нативной печенью в зависимости от типа билиарной атрезии по Французской или Японско/Британской классификации.

По данным Chardot et al [31] при I типе БА 5-ти летняя выживаемость с нативной печенью составляет 87,3%.

I и II тип являются наиболее благоприятными при проведении хирургического лечения. По данным группы ученых (Wang B, Feng Q, 2014) процент годичной выживаемости детей с нативной печенью является самым высоким именно в этой группе пациентов и составляет 84%, также частота встречаемости холангитов в послеоперационном периоде достаточно низкая и составляет 28% [99]. Схожие результаты представляют (Nakamuro et al, 2016): годичная выживаемость с нативной печенью составляет 76,5 %, но частоту встречаемости холангитов в данном исследовании он не отслеживал [71]. В работе Chardot [31] при II типе БА 5-ти летняя выживаемость составила 60,9%.

При III типе атрезии желчных ходов годичная выживаемость находится в диапазоне от 50% до 76,2% [58, 72, 98], частота встречаемости холангитов в раннем послеоперационном периоде варьирует от 18,7% до 43,7%, а 5-ти летняя выживаемость составляет 47,1% [31].

IV тип (Французская классификация, или III тип согласно Японско/Британской классификации) характеризуется самой низкой

продолжительностью жизни детей с нативной печенью, которая составляет 34,9% [31] в течение 5-ти лет.

Таким образом, исходя из опыта зарубежных исследователей, самая высокая 5-ти летняя продолжительность жизни пациентов с нативной печенью отмечается у детей с I-ым типом БА, а самая низкая у детей с IV-ым типом БА. Но в российской литературе нет исследований, отражающих влияние анатомических аспектов (типы БА) на выживаемость пациентов в послеоперационном периоде.

Немаловажным фактом для благоприятного течения послеоперационного периода является и количество желчных протоков в фиброзном конусе. У детей, у которых при микроскопическом исследовании фиброзного конуса количество желчных протоков было меньше 7-ми, пятилетняя выживаемость составляла 61,5%, у детей с большим количеством протоков 5-ти летняя выживаемость составляла 92,6% [22, 45].

1.6.2. Ранняя диагностика

Группой японских исследователей под руководством Gu [41] было проведено ретроспективное исследование с использованием «Цветовых карт» с 1994 по 2011 гг. Данные карты использовались у детей, возраст которых достигал 1 месяца. Тем детям, у кого по данным скрининга выявлялся положительный результат на билиарную атрезию, проводились дальнейшие исследования: консультация гепатолога, биохимический анализ крови, ультразвуковая эхография, генетическое обследование, морфология биоптата печени. И в заключении, при сложно интерпретируемом результате или при наличии данных за БА, детям проводилась ревизия ворот печени с выполнением холангиографии и, при наличии показаний, выполнялась операция Касаи. Использование «цветовых карт» у новорожденных позволило существенно улучшить результаты хирургического лечения и

выживаемость детей с нативной печенью, благодаря тому, что возраст выполнения оперативного вмешательства значительно снизился и составил 59,7 дней.

По данным Gu и Arshad [21] в мультицентровых исследованиях (1994 по 2011 гг.), было включено 8 медицинских центров, в которых использовались «цветовые карты». За 19 лет было прооперировано 89 пациентов, а 5-ти летняя выживаемость составила 86,8%; 10-ти летняя выживаемость детей с нативной печенью - 70,5%, 15-ти летняя - 50,4%. В сообщении Gu сравнивает результаты из медицинских центров других стран, где «Цветовые карты» не используются. Во Франции Serinet and Chardot [28, 87] приводят немного другие цифры выживаемости. По их данным 5-ти летняя выживаемость с нативной печенью составляет 40,0%, 10-ти летняя - 36,0%, 15-ти летняя 30,0%, что может быть связано с более поздним сроком диагностики и более поздним сроком выполнения оперативного пособия. Но у Chardot в исследование входило 990 детей, проживавших по всей территории Франции. В Британии и Уэльсе Davenport et al [34] сообщает схожие цифры с французскими исследователями. 5-ти летняя выживаемость составляет 46%; 10-ти летняя 40,0%. В исследовании Davenport вошло 443 новорожденных с БА. А в США Altman et al [19] приводит другие цифры: 5-ти летняя выживаемость с нативной печенью 45%, 10-ти летняя - 35%, 20-ти - 21%. В данном исследовании была отслежена судьба 295 детей в двух штатах.

Таким образом, внедрение в медицинскую практику использования цветowych карт для оценки стула помогло существенно повысить продолжительность жизни детей после операции Касаи за счет ранней диагностики и снижения возраста, в котором выполнялось оперативное лечение. Это не противоречит другим исследованиям, в которых утверждается, что продолжительность жизни с нативной печенью напрямую зависит от срока, в котором ребенку была выполнена операция Касаи. В

России в настоящий момент цветовые карты не используются и в русскоязычной литературе таких работ не встречается.

1.6.3. Сроки выполнения операции Касаи

Оптимальным сроком для проведения оперативного лечения считается возраст от 30 до 90 дней. Многие авторы [4, 8, 28, 29, 39, 55, 58, 59] утверждают, что эффективность операции Касаи у детей старше 3-х месяцев резко снижается и выполнять ее не имеет смысла. Так, Lai et al. [55] отметили, что 5-летняя и 10-летняя выживаемость пациентов после операции Kasai, выполненной после 3-х месяцев жизни, составила 34,8% (49/141) и 30,5% (43/141) соответственно. Если операция выполнялась до 60-ти дневного возраста, результаты были выше: 44,8% (26/58) и 39,7% (23/58) соответственно.

В фундаментальном исследовании Hoshino [46] и Serinet [87] также проводится сравнение выживаемости детей с нативной печенью в зависимости от сроков выполнения операции Касаи. Больные были разделены на когорты с шагом в 15 дней жизни. Так, у детей, которым операция Касаи была выполнена до 30-ти дневного возраста (n-59), 2-ух, 5-ти и 10-ти летняя выживаемость составляет 66,2%, 58,1%, 42,5% соответственно. В возрасте 31-45 дней (n-131) 65,5%, 40,5%, 40,5% соответственно. В срок от 46 до 60 дней (n-162) 2-х летняя – 57,8%, 5-ти летняя – 42,4%, 10-ти летняя – 36,1%, 15-ти летняя – 33,3%. В возрасте 61-75 дней (n – 159) 2-х летняя – 57,1%, 5-ти летняя – 36,1%, 10-ти летняя – 32,3% 15-ти летняя – 28,7%. В срок от 76 до 90 дней (n-90) 52,4%, 26,4% 19,5%, 16,7% соответственно. У детей старше 3-х месяцев - (n-84) 42,0% 27,3% 20%, 13,4%.

Таким образом, выживаемость пациентов может быть увеличена, если портоэнтеростомию выполнять рано – в период 60 дня жизни пациентов [4,

29, 82]. Однако в исследовании Azarov et al [22] утверждается, что возраст не влияет на успех операции Касаи и продолжительность жизни. Также авторы сообщают о невозможности предсказания успеха портоэнтеростомии в зависимости от исходного уровня билирубина и альбумина в сыворотке крови у детей раннего возраста. Но в исследовании Hong et al [45] сообщается, что прогностически благоприятным фактором после портоэнтеростомии является снижение уровня билирубина в первые 6 месяцев после эффективной операции, в этом случае пятилетняя выживаемость повышалась до 94,6%, а у детей с поздним регрессом желтухи после 6-ти месяцев после операции выживаемость снижалась до 34,0%. Эпизоды холангитов в раннем послеоперационном периоде также снижают 5-ти летнюю выживаемость до 56,2%, а их отсутствие позволяет рассчитывать на благоприятный исход в первые 5 лет после операции и увеличивает продолжительность жизни детей с нативной печенью до 83% [56, 65].

В последних работах по изучению влияния холангита на продолжительность жизни с нативной печенью сообщается что, роль холангита не известна по отношению к увеличению или сокращению продолжительности жизни с нативной печенью у детей с билиарной атрезией [18].

Но в мировой литературе и в российских изданиях не отражается влияние уровня биохимических маркеров холестаза, уровня холестерина и класса цирроза печени по Чайлд-Пью на дальнейший прогноз исхода портоэнтеростомии по Касаи.

Продолжительность жизни с нативной печенью варьирует у Европейских и Азиатских авторов. Так, европейские авторы публикуют результаты с 5-ти летней выживаемостью в диапазоне от 32 до 55 %. В публикациях азиатских исследователей эти цифры заметно выше и составляют порядка 60-78 %.

После 5-ти лет выживаемость детей с нативной печенью значительно снижается. Так, десятилетняя выживаемость составляет 25-33%, двадцатилетняя – 10-20%. Самое продолжительное катамнестическое наблюдение, описанное в литературе, принадлежит проф. Chardot (Франция), и составляет 30 лет [28], а также Davenport описывает 61 летнюю пациентку с нативной печенью после операции Касаи [34].

Одним из немаловажных факторов в улучшении результатов лечения пациентов с билиарной атрезией является специфичность команды, занимающейся лечением данной группы больных. В работе зарубежных авторов описывается, что результаты лечения значительно улучшились после создания команды, занимающейся лечением данных пациентов [50].

Таким образом, в мировой и отечественной литературе встречается довольно много публикаций, посвященных теме диагностики и лечения билиарной атрезии. БА является поликомпонентной патологией, требующей высокоспециализированной помощи. Результаты лечения БА лучше у тех центров, в которых наблюдается большое количество детей с данной патологией.

Анализ зарубежной и отечественной литературы показывает, что продолжительность жизни детей с нативной печенью зависит от следующих факторов: раннее выявление порока, возраст пациента на момент операции Касаи, степень выраженности фиброза печени и облитерации внутрипеченочных желчных протоков, количество функционирующих протоков, форма и тип БА (синдромальная или несиндромальная), эпизоды восходящего холангита и кровотечения из ЖКТ после операции, опыт хирурга и клиники в лечении детей с данной патологией.

Но многие вопросы остаются нерешенными. До сих пор ученые не определились с теорией возникновения БА. Встречается много отечественных и зарубежных публикаций, описывающих и приводящих сведения о ценности того или иного исследования. Не представлены

наиболее оптимальные методы и диагностические алгоритмы для установки точного диагноза. Также нет единого мнения по поводу сроков оперативного лечения. Не разработаны прогностические критерии в зависимости от биохимических показателей. И, самое важное, до сих пор не ясно, каким образом наиболее безопасно и эффективно выполнять операцию Касаи. И влияет ли выбранная методика на результат, а именно, на продолжительность жизни детей с нативной печенью.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре детской хирургии (заведующий кафедрой чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. А.Ю. Разумовский) Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Москва (ректор – академик РАН, д.б.н. С.А. Лукьянов); на базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова» ДЗМ г. Москвы (главный врач – д.м.н. А.И. Чубарова).

Традиционная операция Касаи выполнялась в клинике с 2000 по 2010 годы. Лапароскопическая операция Касаи выполнялась с ноября 2007 года по сентябрь 2016 года. Операция Касаи из мини-доступа выполняется с июля 2016 года по настоящее время.

2.1. Общая характеристика наблюдений

В период с 2000 по 2023 год на базе ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова находились 120 детей с диагнозом билиарная атрезия, которым была выполнена операция Касаи. Катамнестическое наблюдение осуществлялось в КДЦ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова и ФГБУ НМИЦ АГиП имени В.И. Кулакова. Мальчиков было 58 (48,34%), девочек 62 (51,66%). Соотношение полов было 1:1 (Рисунок 2). Средний вес детей на момент рождения составил $3200,813 \pm 532,063$ (Минимальный вес составил 1500 гр, а максимальный вес 4200 гр). Среди оперированных детей 13 были недоношенными (от 34 до 36 недели гестации). Дети поступали в течение первых 3-х месяцев жизни. При

поступлении у всех детей отмечалась желтуха, обесцвеченный стул, при физикальном обследовании - увеличение размеров печени и селезенки.

Распределение по полу (n-120)

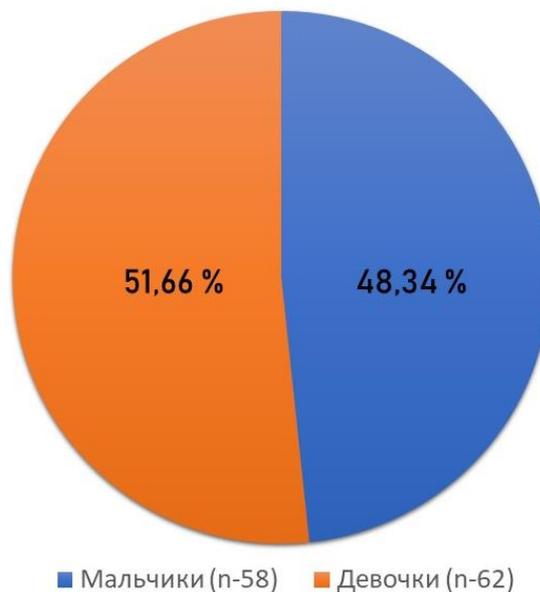


Рисунок 2. Распределение детей с билиарной атрезией по полу.

Всем детям для подтверждения диагноза БА выполнялось стандартное комплексное обследование. Данное обследование включало в себя общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, спектр аминокислот и ацилкарнитинов, уровень оксистеролов в крови, спектр желчных кислот в моче, определение уровня лактата в крови натощак и через 20 минут после еды, гормональный спектр крови, панельные молекулярно-генетические исследования, необходимые для исключения обширной группы метаболических и эндокринных нарушений, манифестирующих в виде синдрома холестаза. Во всех случаях исключался синдром Алажилля. Всем детям выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек с доплерографией, где оценивались размеры печени, наличие желчного пузыря и его сократимость, наличие фиброзной площадки, строение воротной вены, соотношение размера общей печеночной артерии к

воротной вене и интенсивность подкапсульного кровотока, размеры селезенки и почек. В предоперационном периоде или интраоперационно проводилось морфологическое исследование биоптата печени и желчевыводящих путей для подтверждения диагноза и оценки степени выраженности фиброза печени по шкале Desmet [81].

Средний возраст, в котором была выполнена операция Касаи, составил $82,5 \pm 21,5$ дней. Открытая операция Касаи с антирефлюксной защитой сделана - 34 (28,3%) детям, лапароскопическая операция Касаи выполнена 63 (52,5 %) пациентам, 23 ребенка (19,2%) были прооперированы из минидоступа.

Все дети в послеоперационном периоде находились в ОРИТ и получали мультимодальную аналгезию, инфузионную терапию с элементами парентерального питания, желчегонную терапию (урсодезоксихолиевая кислота из расчета 30 мг/кг/сутки), антибактериальную, симптоматическую терапии, также проводилась терапия глюкокортикостероидами по разработанной схеме [3, 5].

2.2 Методы обследования детей с билиарной атрезией

Всем детям до операции выполнялись стандартные методы обследования:

1. Визуальный осмотр. При визуальном осмотре пациентов обращали на себя внимания симптомы, характерные для синдрома холестаза: наличие иктеричности и желтушности склер и кожных покровов. Выполнялось измерение размеров печени и селезенки по Курлову. Также оценивался характер и цвет стула.

2. Лабораторная диагностика включала в себя: общий анализ крови из периферической вены, развернутое биохимическое исследование крови с определением уровня альбумина, общего билирубина и его прямой фракции,

уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холинэстеразы (ХЭ), холестерина (ХС), глюкозы, печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ)), исследование коагулограммы.

Затем ребенку назначалась урсодезоксихолевая кислота из расчета 30 мг/кг/сутки в два приема и проводился биохимический контроль показателей через 1,5 – 2 недели.

На основании полученных данных пациентам присваивался класс цирроза печени в соответствии с классификацией Чайлда-Тюркотта-Пью. При использовании данной таблицы тяжесть цирроза печени оценивается по сумме баллов от 1 до 3 для каждого из пяти параметров. В своем исследовании мы использовали следующую таблицу.

Таблица № 1. Балльная оценка параметров при использовании шкалы Чайлд-Тюркотта- Пью

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин общий, мкмоль/л	Менее 34	34-51	Более 51
Альбумин, г/л	Более 35	28 – 35	Менее 28
ПТИ (%)	Более 60	40 – 60	Менее 40
Асцит	Нет	В одной – двух анатомических зонах	В трех и более анатомических зонах
Печеночная энцефалопатия	Нет	Легкая (I – II)	Тяжелая (III – IV)

Класс цирроза печени выставлялся в зависимости от суммы набранных баллов по всем параметрам. Сумма баллов от 5 – 6 соответствовала классу А,

при сумме баллов 7 – 9 – классу В, а при общей сумме в 10 – 15 баллов – класс С.

3. Консультация окулиста. Осмотр включал в себя визуальную оценку передней и задней камер глаза для выявления эмбриотаксона.

4. Консультация невролога.

5. Рентгенография позвоночного столба в 2-х проекциях (прямо и боком). Выполнялась пациентам на аппарате «ZEXIRA» модель DREX-ZX 80 (2B305-796RU*J). При этом проводилась визуальная оценка для выявления бабочковидных позвонков.

6. Ультразвуковое исследование. УЗИ брюшной полости выполнялось для оценки структуры и размеров печени, наличия и структуры желчного пузыря и его сократительной функции, визуализации фиброзной площадки (симптома треугольного рубца) и оценки соотношения диаметра общей печеночной артерии к воротной вене (Индекс $D_{опа}/D_{вв}$), размеров селезенки, признаков портальной гипертензии и наличия других патологий или асцита. Исследование выполнялось по стандартной методике, на ультразвуковой системе LOGIQ E9 (GE Healthcare (USA)), конвексным датчиком с частотой сканирования 2 – 6 МГц; линейным матричным датчиком с частотой сканирования 4 – 13 МГц и микроконвексным датчиком с частотой сканирования 3 – 7 МГц. Исследование проводилось в положении лежа на спине и включало в себя стандартные этапы исследования брюшной полости.

7. Эхокардиография (ЭХО-КГ). Исследование выполнялось по стандартной методике на ультразвуковой системе LOGIQ E9 (GE Healthcare (USA)) секторными фазированными датчиками (в т.ч. с активной матричной решеткой, диапазон частот: 1,7 – 4,6 МГц, 3,6 – 10,0 МГц). Оценивалось положение сердца в грудной полости, структурные особенности, морфометрические показатели, систоло-диастолическая функция желудочков

сердца. Структурные особенности строения сердца подразумевали наличие врожденных пороков развития, малых аномалий развития сердца.

8. Пункционная биопсия печени. Данное исследование проводилось биопсийным пистолетом Bard Magnum, USA, с биопсийной иглой 18 G x 18 см. Полученный при биопсии столбик ткани печени длиной около 15 мм направлялся на морфологическое и гистохимическое исследование. После стандартной окраски препаратов гематоксилин-эозином и окраски по Ван-Гизону проводилось стадирование фиброза печени по шкале определения гистологического индекса склероза Desmet (Таблица 2) путем выявления степени распространения соединительной ткани в препаратах.

Таблица № 2. Шкала Desmet.

Баллы и степень выраженности фиброза печени	Описание
0 баллов – фиброза нет	-
1 балл – слабый фиброз	Фиброзирование и расширение портальных трактов
2 балла – умеренный фиброз	Усиление фиброирования портальных трактов, сближение их, формирование порто-портальных септ
3 балла – выраженный фиброз	Формирование порто-центральных септ, перигепатоцеллюлярный фиброз
4 балла – цирроз	Широкие портальные септы, нарушение архитектоники печени с формированием «ложных» долек

Весь объем морфологического исследования выполнялся на базе кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (заведующая кафедрой профессор, д.м.н. Туманова Е.Л.)

2.3. Разделение по группам. Общая характеристика групп

Для сравнения эффективности трех различных типов операций в исследование был включен 91 ребенок. Данные пациенты были разделены на три группы в зависимости от способа выполнения портоэнтеростомии. В группе 1 - операция Касаи выполнена классическим доступом (ОК), в эту группу включены 24 ребенка. Во второй группе портоэнтеростомия выполнена лапароскопическим способом (ЛК) и количество детей в данной группе составило 45. В третьей группе портоэнтероанастомоз осуществлен через минидоступ (МК), всего данных операций было выполнено 22 (Рисунок 3).

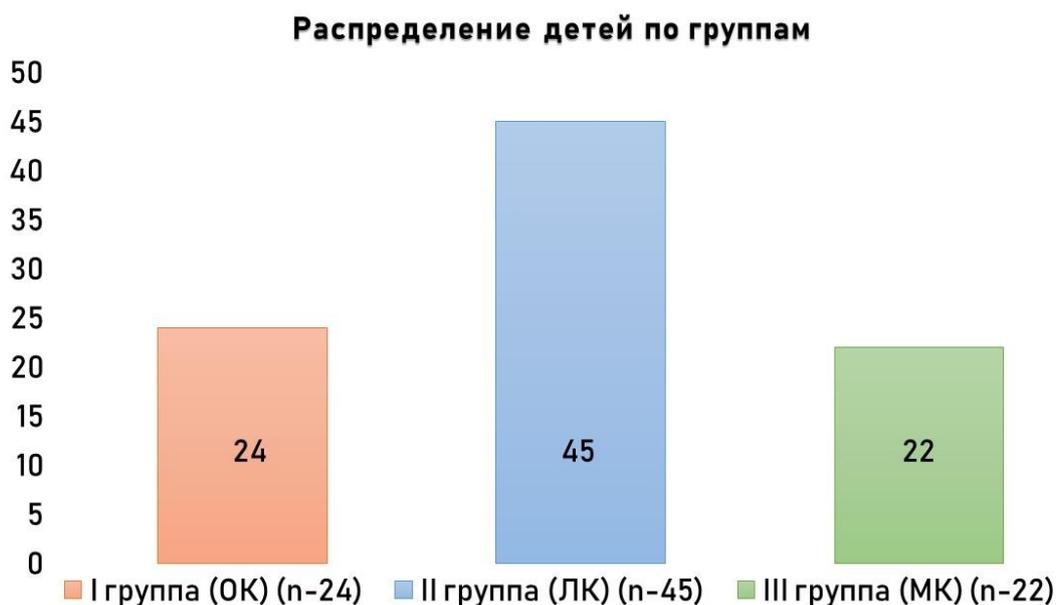


Рисунок 3. Распределение детей по группам, в зависимости от типа операции.

Дети представленных групп были сопоставимы по полу, массе тела при рождении и на момент операции (таб. 3).

Таблица № 3. Распределение детей по группам в зависимости от выполненной операции.

		Группа 1. ОК	Группа 2. ЛК	Группа 3. МК	p, дисперсионный анализ ANOVA
Кол-во операций		24	45	22	
Распределение по полу	М	45,83 % (11/24)	57,73 % (22/45)	45,45 % (10/22)	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
	Д	54,17 % (13/24)	52,27 % (23/45)	54,55 % (12/22)	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Масса при рождении, гр.		3252±389,5	3121±505	3213±737,6	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Возраст на момент операции, дни		71,91±24,7	86,41±17,8	84,18±21,33	$p_{1,3}=0,0494$ $p_{1,2}=0,0077$ $p_{2,3}>0,05$
Масса на момент операции, гр		4627±791,5	4878±684,8	5038±1034	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$

Статистически значимыми были отличия в возрасте детей на момент проведения операции (таб. 3). Открытая операция Касаи выполнялась раньше по сравнению с другими двумя группами, что может быть связано с более ранним поступлением детей в стационар.

В предоперационном периоде у всех детей отмечалась желтуха, обесцвеченный стул, увеличение размеров печени и селезенки при физикальном обследовании. У всех пациентов выявлено повышение биохимических маркеров холестаза и синдрома цитолиза (таб. 4).

Статистически значимых отличий не было. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени (сывороточный уровень альбумина, холинэстеразы, холестерина, фибриногена и ПТИ) у всех детей были в пределах нормы.

Таблица № 4. Биохимические показатели в предоперационном периоде.

	Группа 1. (ОК)	Группа 2. (ЛК)	Группа 3. (МК)	р, дисперсионный анализ ANOVA
Альбумин, г/л	39,64±4,48	39,17±3,43	37,04±5,08	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05
Холинэстераза, Ед/л	6451,2±1211,2	6477,5±2009,9	5187±1718,6	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05
Холестерин, ммоль/л	4,76±1,59	6,22±1,89	5,21±1,54	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	167±72,58	174,1±62,61	157,8±38,03	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	118,88±50,96	103,28±37,29	88,86±20,05	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05

При УЗИ исследовании выявлена гепато- и спленомегалия, желчный пузырь в виде «тяжа» или очень маленьких размеров, форма и размер которого не менялся после приема пищи или проведения желчегонной терапии, у 67 % детей выявлялся треугольный рубец (фиброзный конус). УЗ

изменения статистически значимо не отличалась в представленных группах (таб.5). Начальные признаки портальной гипертензии в виде реканализированной пупочной вены отмечались у одного ребенка во 2 и 3 группах (таб. 5), что также не имело статистически значимых отличий.

Таблица № 5. Основные ультразвуковые показатели детей с билиарной атрезией до операции.

	Группа 1. (ОК)	Группа 2. (ЛК)	Группа 3. (МК)	р, дисперсионный анализ ANOVA/ Критерий χ^2 Пирсона.
Передний размер печени, мм	69,25±5,08	69,65±8,22	71,05±8,9	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Задний размер печени, мм	45,1±11,96	45,32±8,05	42±6,01	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Длина селезенки, мм	61,75±8,09	62,7±10,28	60,5±10,06	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Ширина селезенки, мм	26,73±5,03	28,41±5,43	28,55±4,33	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Реканализация пупочной вены*	-	2,27 % (1/45)	4,54 % (1/22)	$\chi^2=1,103547$ $p=0,57593$
Асцит*	-	-	-	-
*Критерий χ^2 Пирсона.				

Находящимся на лечении пациентам перед операцией или интраоперационно была выполнена пункционная биопсия печени с диагностической целью. У обследуемых детей отмечались признаки фиброза различной степени выраженности по шкале DESMET. При этом во 2 и 3 группах значительная степень выраженности фиброза (3-4 степень по шкале DESMET) встречалась достоверно чаще, чем у пациентов 1 группы, а индекс фиброза 2 степени чаще встречался в первой группе, чем во второй и третьей группах. (Таб. 6.). Таким образом, морфологически благоприятная гистологическая картина имела у пациентов 1-ой группы.

Таблица № 6. Распределение индекса склероза по шкале DESMET.

Индекс склероза по шкале DESMET	Группа 1 (ОК)	Группа 2 (ЛК)	Группа 3 (МК)	р, критерий χ^2 Пирсона
1	4,17 % (1/24)	2,22 % (1/45)	4,55 % (1/22)	$\chi^2 = 10,03789$ p=0,03979
2	91,67 % (22/24)	62,22 % (28/45)	54,55 % (12/22)	
3 - 4	4,17 % (1/24)	35,56% (16/45)	40,91 % (9/22)	

2.4. Варианты выполнения операции Касаи

2.4.1. Открытая операция Касаи с антирефлюксным клапаном

Открытая операция Касаи выполнялась в нашей клинике с 2000 по 2008 год. Положение больного лежа на спине с валиком на уровне нижней части грудной клетки. Доступ к воротам печени осуществлялся при помощи широкого разреза в правом и левом подреберьях (Рисунок 4). Проводилась

ревизия верхнего этажа брюшной полости и оценка состояния ткани печени. Печень при билиарной атрезии характерного зеленого цвета, плотная и имеет зернистую структуру. Выполнялась мобилизация печени: пересекалась треугольная и серповидная связки печени, после чего печень выводилась в рану. Тем самым обеспечивался хороший доступ к воротам печени для ревизии желчевыводящих путей (ЖВП). В случае интраоперационного подтверждения диагноза БА, выполнялся следующий этап: портальная диссекция и реконструкция ЖВП. Портальную диссекцию начинали с выделения фиброзированного желчного пузыря от его ложа. Выделение начиналось от дна, которое использовалось как ориентир для доступа к воротам печени.



Рисунок 4. Поперечная лапаротомия при традиционной операции Касаи

Брюшину в области гепато-дуоденальной связки рассекали и дальнейший ход операции переходил на область ворот печени, где, используя электрокоагуляцию на щадящих режимах, выделяли фиброзную площадку. В последующем ее пересекали острым путем на высоте 0,5 – 1,0 мм от паренхимы печени (рисунок 5).

При сохранных желчных протоках на фиброзной площадке возможно образование капель желчи. Удаленную фиброзную ткань с желчным пузырем отправляли на патогистологическое исследование.

Петлю по Ру формировали традиционным способом. На расстоянии 10 см дистальнее от связки Трейтца кишка пересекалась. На дистальный конец накладывался заглушающий шов нитью PDS 4/0. Для восстановления проходимости кишечника проксимальный конец вшивали в боковую стенку кишки таким образом, чтобы от дистального участка тощей кишки до анастомоза было не менее 30 см.

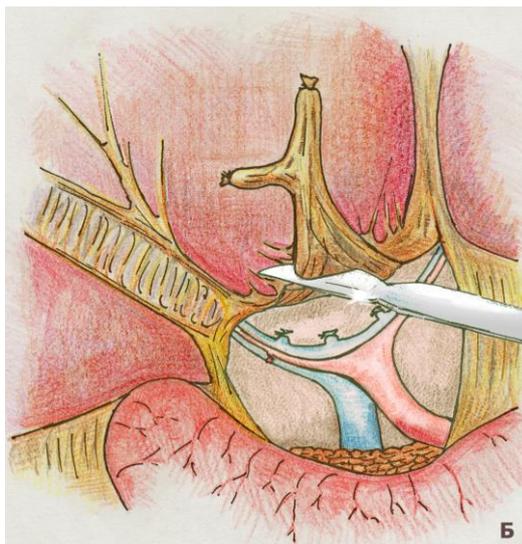


Рисунок 5. Отсечение фиброзного конуса острым путем

Межкишечный анастомоз «бок-в-бок» формировали непрерывным швом нитью PDS 4/0. Брыжейку кишки обязательно ушивали для профилактики формирования внутренней грыжи. На данной петле формировался антирефлюксный клапан (АР). Затем в брыжейке поперечной кишки в бессосудистой зоне формировали отверстие 2x2 см с помощью электрокоагулятора. Через него проводили сформированную петлю по Ру к воротам печени. Также важно фиксировать сформированную петлю по Ру к брыжейке поперечно-ободочной кишки отдельными узловыми швами. На противобрыжеечном крае выполнялся продольный разрез длиной около 2 см. Портоэнтеростомию начинали с формирования задней губы (рисунок б) анастомоза. Для этого сначала накладывали узловые швы, используя их как ориентиры, на нижний край фиброзной площадки и задний край

сформированного в стенке кишки отверстия. Накладывали около 5-7 узловых швов таким образом, чтобы вновь открывшиеся билиарные протоки оказались в просвете кишки. Иногда на этом этапе для более удобного доступа к фиброзной площадке необходимо было отвести левую и правую ветви воротной вены. Затем накладывались швы на переднюю губу анастомоза: непрерывные или узловые, нитью PDS 5/0. После формирования портоэнтероанастомоза вся фиброзная площадка должна открываться в просвет тощей кишки. В правое поддиафрагмальное пространство устанавливался страховочный дренаж. Рана послойно ушивалась. На этом операция заканчивалась.

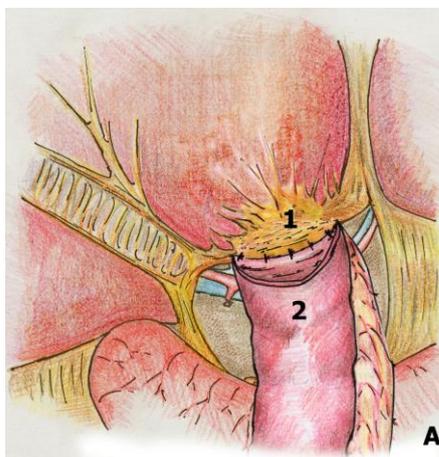


Рисунок 6. Формирование задней губы билиодигестивного анастомоза.

1 – фиброзная площадка, 2 – петля Ру

Способ формирования AP клапана.

Стенка кишки десерозируется циркулярно на расстоянии около 15 см от анастомоза «конец-в-бок» на протяжении 3 – 4 см. В последующем производится инвагинация десерозированного участка (рисунок 7). И циркулярно накладываются узловыы швы нитью PDS 4/0.

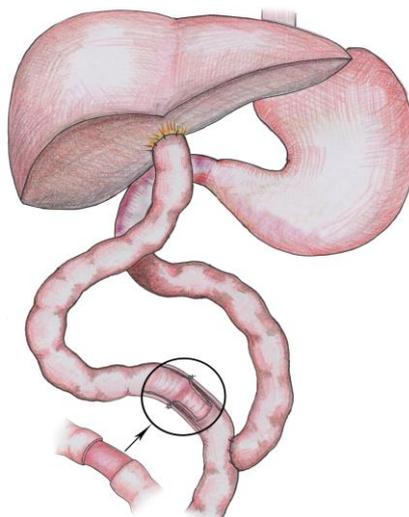


Рисунок 7. Формирование антирефлюксного клапана и схема операции Касаи

2.4.2. Лапароскопическая портоэнтеростомия

Предоперационная подготовка пациента включала выполнение очистительной клизмы вечером накануне операции и утром в день операции. В операционной ребенку устанавливали назогастральный зонд и уретральный катетер. Выполнялась интубация трахеи интубационной трубкой возрастного размера. Устанавливался эпидуральный катетер для проведения продленной мультимодальной аналгезии. Ребенок укладывался в ножной конец стола и немного диагонально. Головной конец приподнят, ножной опущен. Нижние конечности согнуты в коленных суставах и разведены в тазобедренных, а стопы сведены (поза «лягушки» с положением Фовлера»). Для выполнения операции использовалась эндохирургическая стойка Karl Storz, требовалась установка 5-ти троакаров.

Первый троакар диаметром 5 мм устанавливался вслепую через пупок. Он использовался для 4-х мм эндоскопа Karl Storz (рис. 8). Создавался карбоксиперитонеум с давлением от 8 до 12 мм. рт. ст., задаваемый поток CO_2 находился на уровне 4 – 6 л/мин. Затем после создания карбоксиперитонеума производился визуальный осмотр всей брюшной

полости и поверхности печени. Далее последовательно устанавливались троакары для инструментов: в левое подреберье 4-х мм троакар; в правое подреберье, эпигастрий (под мечевидным отростком) и левую подвздошную область устанавливались 3,5 мм троакары. Основными являлись троакары в левом и правом подреберье. Через троакар в эпигастрии вводился медицинский аспиратор, ассистентом производилась тракция печени вверх и аспирация патологического содержимого. Троакар в левой подвздошной области являлся вспомогательным, но, благодаря ему, существенно улучшался обзор ворот печени из-за осуществляемой тракции поперечной ободочной кишки вниз.



Рисунок 8. Схема расположения троакаров.



Рисунок 9. Фото печени с фибрированными ЖВП.

При ревизии ворот печени выявляли гипоплазированный желчный пузырь и фиброзную ткань, замещающую наружные ЖВП (рис. 9). Диссекцию наружных ЖВП начинали с выделения гипоплазированного желчного пузыря из его ложа путем использования монополярной коагуляции или 3-х мм крючка, или при помощи зажима Келли. Выделенный желчный пузырь использовался в качестве держалки. По мере приближения к фиброному тяжу минимизировалось использование монополярной коагуляции. Диссекция фиброзного конуса осуществлялась без использования электрохирургии. Выделенный фиброзный конус, располагающийся над бифуркацией воротной вены, отсекался изогнутыми

ножницами на высоте 1,5 – 2 мм от паренхимы печени. Таким образом, обнажались микроскопические желчные протоки в фиброзной площадке. Не во всех случаях можно было видеть проступающие капли желчи. Однако появившиеся капли желчи не являются прогностически значимым фактором для успешного исхода операции Касаи в отдаленном периоде. После отсечения наружные протоки удалялись через троакар, установленный в пупке.

Следующим этапом являлось формирование изолированной петли по методике Ру. Формирование данной петли проводилось в 22-х случаях экстракорпорально, а в последующем, по мере накопления опыта, данная петля целиком формировалась интракорпорально.

Интракорпоральное формирование петли по Ру производилось следующим образом: от связки Трейца отступали на 15 см, затем выполнялось пересечение тощей кишки, дистальный конец заглушался непрерывным швом нитью PDS II 5/0, петля формировалась длиной около 25 – 30 см. Межкишечный анастомоз «конец-в-бок» производился ручным непрерывным швом нитью PDS II 5/0 в брюшной полости. Заглушенный конец проводился через окно в брыжейке поперечной ободочной кишки, сформированное при помощи монополярной коагуляции, и подводился к воротам печени. Затем с помощью крючка производилась продольная энтеротомия по противобрыжеечному краю, длиной 10 – 12 мм. Портоэнтероанастомоз формировался отдельными узловыми швами нитью PDS II 5/0. Для герметизации анастомоза требовалось от 7 до 8 швов. Для исключения формирования внутренних грыж и излишнего натяжения в воротах печени петля кишки фиксировалась отдельными узловыми швами к брыжейке. Затем через троакар в правом подреберье вводился силиконовый дренаж, который устанавливался в подпеченочное пространство. Раны послойно ушивались.

2.4.3. Портоэнтеростомия из минидоступа

Портоэнтеростомия из минидоступа выполняется в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова с 2016 года. Всего в клинике выполнено 22 таких операции.

Предоперационная подготовка пациента включала выполнение очистительной клизмы вечером накануне операции и утром в день операции. В операционной ребенку устанавливался назогастральный зонд и уретральный катетер. Выполнялась интубация трахеи интубационной трубкой возрастного размера, устанавливался эпидуральный катетер для проведения продленной мультимодальной аналгезии.

При данной методике использовалось современное увеличительное оптическое оборудование, специально смоделированные инструменты, зеркала для ретракции и постоянный мощный налобный свет (рис. 10, 11). Разрез выполнялся в правом подреберье по нижней границе печени, длиной около 2 – 3 см (рис. 12). Затем происходила диссекция наружных желчных ходов. Диссекцию начинали от желчного пузыря или тяжа, с постепенным переходом на фиброзный конус (рис. 12). При этом использовалась электрокоагуляция на щадящих режимах с целью прецизионного выделения фиброзного конуса. В последующем его пересекали острым путем на высоте 0,5 – 1,0 мм от паренхимы печени (рис. 13). При этом на фиброзной площадке возможно образование капель желчи, но это проявлялось не всегда. Удаленную фиброзную ткань с наружными желчными протоками отправляли на патогистологическое исследование.

Петлю по Ру формировали традиционным способом. На уровне первой петли дистальнее от связки Трейтца кишка пересекалась. На дистальный конец накладывался кисетный, герметизирующий шов нитью PDS 4/0. Для восстановления проходимости кишечника проксимальный конец вшивали в боковую стенку кишки таким образом, чтобы от дистального участка тощей

кишки до анастомоза было не менее 35 см (рис. 14). Изолированная петля по Ру проводилась через окно в мезоколон и подводилась к воротам печени. После этого на противобрыжеечном крае заглушенной тощей кишки вскрывался просвет (рис. 15) и осуществлялось формирование портоэнтероанастомоза нитью PDS 4/0 (рис. 16, 17). На завершающем этапе за печень устанавливался дренаж, и рана ушивалась послойно (рис. 18).

Таким образом выполнялась реконструктивная операция на желчевыводящих протоках из минимального разреза в правом подреберье. При этом широкая мобилизации печени при данной методике не выполнялась.



Рисунок 10. Оптическая система с автономным источником света.



Рисунок 11. Микрохирургические инструменты и гибкие зеркала.

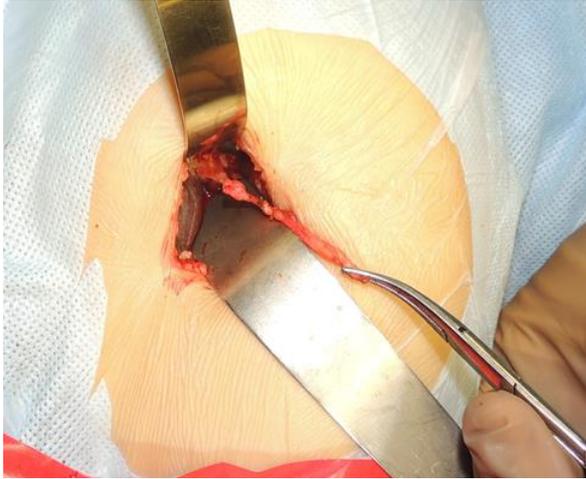


Рисунок 12. Разрез в правом подреберье. На москит взят желчный тяж и осуществляется тракция печени к ране.



Рисунок 13. Выделенная фиброзная площадка.



Рисунок 14. Сформирована петля кишки по Ру.



Рисунок 15. Противобрыжеечный край тощей кишки вскрыт вдоль.

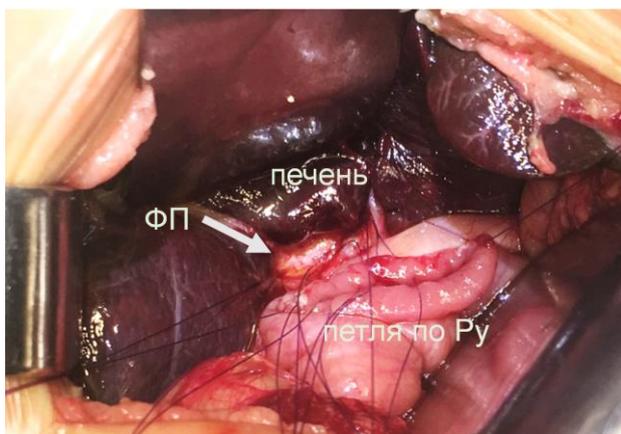


Рисунок 16. К фиброзной площадке подшивается изолированная петля по Ру. Формируется задняя губа портоэнтероанастомоза.

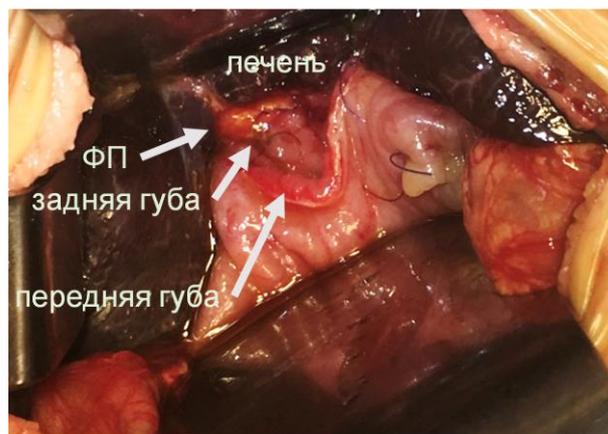


Рисунок 17. Сформирована задняя губа портоэнтероанастомоза. Этап формирования передней губы портоэнтероанастомоза.



Рисунок 18. Внешний вид ребенка после операции Касаи.

2.5. Критерии оценки результатов и исходов, статистические методы обработки полученных результатов

Эффективность операции Касаи оценивалась на основании появления окрашенного стула, купирования или снижения интенсивности желтухи, снижения или нормализации уровня билирубина.

Оценка эффективности различных доступов для формирования портоэнтероанастомоза в раннем послеоперационном периоде проводилась по следующим параметрам: срок появления пассажа по ЖКТ, факт окраски

стула, снижение биохимических маркеров холестаза. Также для сравнения методик оценивались следующие показатели: длительность операции и пребывания ребенка в ОРИТ, а также наличие хирургических осложнений.

Оценивалась продолжительность жизни детей с нативной печенью и продолжительность жизни с нативной печенью без показаний к трансплантации в разные возрастные периоды.

Проанализирована частота хирургических осложнений, бактериальных холангитов, а также наличия расширения желчных протоков, портальной гипертензии, гепато-пульмонального синдрома. У всех пациентов оценивалось функциональное состояние печени (синдром холестаза; цитолиза; показатели, отражающие синтетическую функцию печени).

Диагноз холангит устанавливался на основании повышения температуры тела до фебрильных цифр, повышения маркеров системно-воспалительной реакции (СРБ, ПКТ, СОЭ, изменения лейкоцитарной формулы и других показателей) в сочетании с различной степенью выраженности клинико-лабораторных проявлений холестаза, синдрома цитолиза и снижения синтетической функции печени.

Портальная гипертензия оценивалась на основании появления варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), реканализации пупочной вены, асцита, тромбоцитопении и увеличения размеров селезенки.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10 (USA) и программы Excel 2016. Количественные признаки описывались средними арифметическими значениями, размах отображался с использованием стандартного отклонения. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для сравнения числовых переменных использовался параметрический дисперсионный анализ ANOVA/MANOVA с проверкой гипотезы о равенстве дисперсии (тест Левена) и апостериорное сравнение групп. Для сравнения двух связанных

групп по одному признаку использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Для сравнения частот значений признаков в группах применялся критерий χ^2 Пирсона: большие таблицы сопряженности. Различия между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для оценки выживаемости использовалось построение кривой Каплана – Мейера.

ГЛАВА III

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАЦИИ КАСАИ

Для проведения данного исследования был проанализирован послеоперационный период у 91 ребенка. Среднее время, затраченное на выполнение открытой операции Касаи, составило $86,52 \pm 26,69$ минут, лапароскопической операции - $93,57 \pm 19,2$ минут и операции Касаи из минидоступа - $69 \pm 12,97$ минут (рис. 19). Таким образом, при проведении операции Касаи из минидоступа требовалось достоверно меньше времени по сравнению с открытой операцией ($p_{1,3}=0,006085$) и лапароскопической операцией ($p_{2,3}=0,000024$). Время, затраченное на хирургическую операцию открытым доступом и лапароскопией, статистически значимо не отличалось ($p_{1,2}>0,05$).

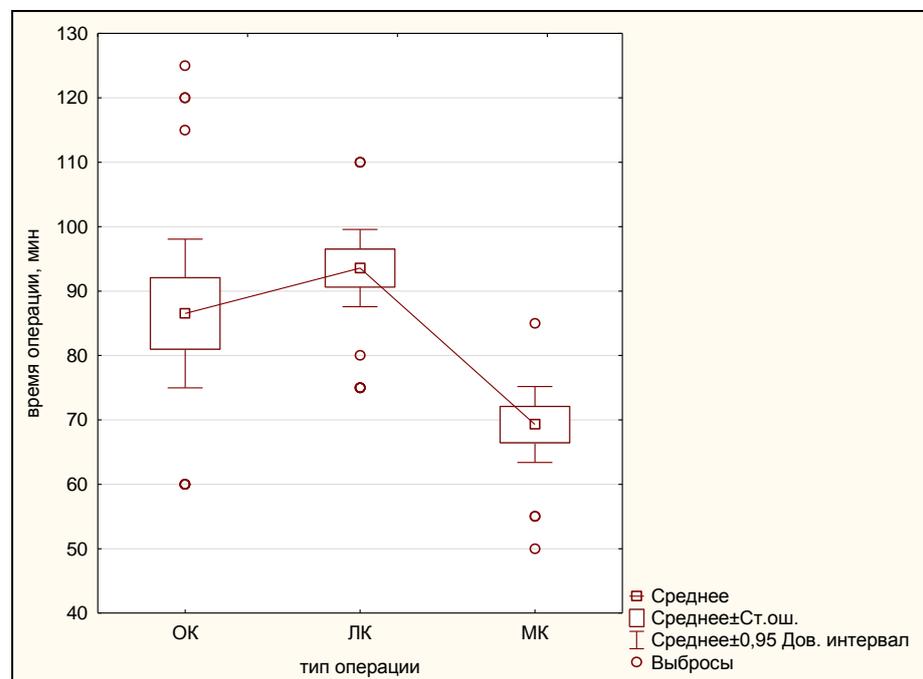


Рисунок 19. Среднее время выполнения операции Касаи.

ОК – открытая операция Касаи, ЛК – лапароскопическая портоэнтеростомия,

МК-портоэнтеростомия из минидоступа

Пребывание детей 3 группы в ОРИТ было статически меньше по сравнению с детьми из 1 и 2 групп (1 гр.: $4,14 \pm 1,2$ дня; 2 гр.: $2,54 \pm 0,92$ дня, 3 гр.: $1,27 \pm 0,55$ дня, $p_{1,3} < 0,05$; $p_{1,2} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$). Также во второй группе статически значимо отличалось время дренирования брюшной полости по сравнению с первой и третьей группами (1 гр.: $7,223 \pm 4,43$ суток, 2 гр.: $11,28 \pm 6,37$ суток, 3 гр.: $5,86 \pm 2,39$ суток, $p_{1,3} > 0,05$; $p_{1,2} = 0,0037$; $p_{2,3} = 0,0002$). На рисунках 20, 21, 22 представлены сроки нахождения в ОРИТ, время дренирования брюшной полости в послеоперационном периоде и сроки появления пассажа по ЖКТ. При этом сроки появления пассажа по ЖКТ в послеоперационном периоде составили: 1 гр.: $4,3 \pm 2,52$ суток; 2 гр.: $2,5 \pm 1,23$ суток; 3 гр.: $2 \pm 1,46$ суток; $p_{1,3} = 0,0043$; $p_{2,3} > 0,05$; $p_{1,2} = 0,062$). И были достоверно меньше в третьей группе. В случае операции портоэнтеростомии из минидоступа дренаж в послеоперационном периоде удалялся раньше на 5,2 суток по сравнению с группой детей, которым была выполнена лапароскопическая операция Касаи. Возможно, это связано с созданием более герметичного портоэнтероанастомоза при формировании его открытым способом.

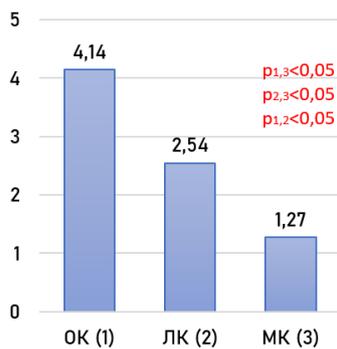


Рисунок 20.

Продолжительность пребывания пациента в ОРИТ после оперативного лечения.

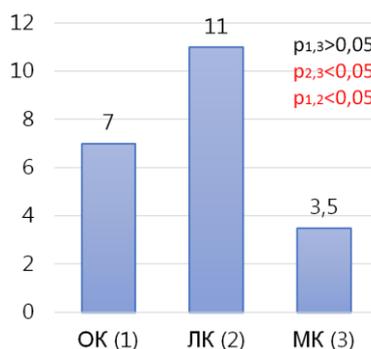


Рисунок 21.

Продолжительность дренирования брюшной полости.

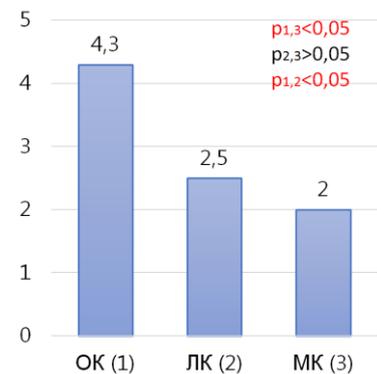


Рисунок 22. Срок

появления пассажа по ЖКТ.

Эффективность операции в раннем послеоперационном периоде оценивалась на основании появления окрашенного стула и не зависела от способа выполнения операции, что является статистически достоверным, но отмечается тенденция к увеличению частоты окрашенного стула в 3 группе. (таб. 7).

Таблица № 7. Частота окрашенного стула в послеоперационном периоде.

Характер стула	Группа 1 (ОК)	Группа 2 (ЛК)	Группа 3 (МК)	Всего	Критерий Пирсона χ^2 ; p
Окрашенный	75,00 % (18/24)	82,22 % (37/45)	95,45 % (21/22)	83,52% (76/91)	$\chi^2=3,59678$ 2 p=0,16557
Ахоличный	25,00% (6/24)	17,78 % (8/45)	4,55 % (1/22)	16,48% (15/91)	

На 14 послеоперационные сутки биохимические маркеры холестаза и синдрома цитолиза у детей представленных групп статистически значимо не отличались (таб. 8.) При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости динамика изменения размеров печени и селезенки была сопоставима и не имела статистически значимых отличий (таб. 9). В раннем послеоперационном периоде начальные признаки портальной гипертензии (асцит, реканализация пупочной вены) выявлены у одного ребенка (4,165 %) в 1-ой группе, у 6 детей (13,64%) во 2-группе и у 2-х (9,09 %) детей в 3-ей группе. Статистической зависимости частоты появления асцита в послеоперационном периоде от типа хирургического доступа выявлено не было. Во 2-ой группе реканализация пупочной вены встретилась в 5-ти (11,36 %) случаях, в третьей группе у одного ребенка (4,54 %), в 1 группе не встречалась, что также не имело статистической значимости (таб. 9).

Таблица № 8. Биохимические показатели на 14 п/о сутки.

	Группа 1. (ОК)	Группа 2. (ЛК)	Группа 3. (МК)	Р, дисперсионный анализ ANOVA
Альбумин, г/л	42,2±4,67	37,02±4,7	36,32±4,3	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05
Холинэстераза, Ед/л	5537±2062,9	4967,9±1953,1	4628,9±1422,2	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05
Холестерин, ммоль/л	5,26±1,83	6,06±2,93	5,07±1,98	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	118,97±78,06	102,87±68,64	93,87±60,55	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	87,92±54,07	64,14±42,67	53,36±32,29	p _{1,3} >0,05 p _{1,2} >0,05 p _{2,3} >0,05

Таблица № 9. Основные ультразвуковые показатели на 14 п/о сутки.

	Группа 1. (ОК)	Группа 2. (ЛК)	Группа 3. (МК)	р, дисперсионный анализ ANOVA/ Критерий χ^2 Пирсона.
Передний размер печени, мм	72,14±6,04	71,59±7,88	70,58±8,83	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Задний размер печени, мм	44,67±6,32	48,04±14,12	41,43±5,59	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Длина селезенки, мм	61,47±7,44	65,3±9,79	65,05±14,56	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Ширина селезенки, мм	27,78±3,94	30,48±6,59	28,55±3,74	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Реканализация пупочной вены*	-	11,36 % (5/45)	4,54 % (1/22)	$\chi^2=2,752659$ $p=0,25250$
Асцит*	4,165 % (1/24)	13,64 % (6/45)	9,09 % (2/22)	$\chi^2=1,458733$ $p=0,48221$
*Критерий χ^2 Пирсона.				

У всех детей, независимо от типа хирургического доступа, на 14 п/о сутки отмечалось достоверное снижение фракций билирубина (Рисунок 23), данное утверждение было проверено при помощи критерия Вилкоксона.

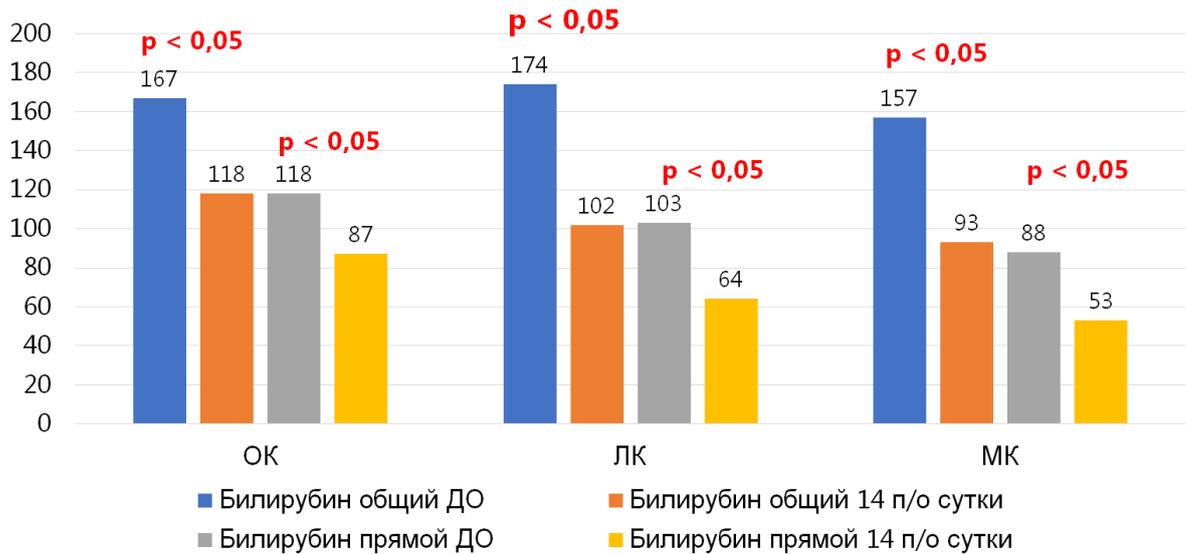


Рисунок 23. Темп снижения билирубина в зависимости от типа доступа.
 ОК – открытая операция Касаи, ЛК – лапароскопическая операция Касаи,
 МК-операция Касаи из минидоступа

Одним из немаловажных фактов являлось снижение продолжительности госпитализации ребенка. В первой группе продолжительность госпитализации составила $23 \pm 8,02$ суток, во второй группе - $27,19 \pm 12,96$, в третьей группе - $21,42 \pm 13,04$ ($p_{1,3} > 0,05$, $p_{1,2} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$). Таким образом, продолжительность госпитализации в 3 группе была минимальной, но статистической значимости не отмечалось.

Хирургических осложнений в 3-ей группе не было, во второй группе у одного ребенка было кровотечение из ЖКТ, которое было купировано консервативными методами. В первой группе у одного ребенка отмечалось развитие спаечной кишечной непроходимости, у одного – перфорация тонкой кишки и у одного – перфорация толстой кишки. Данные осложнения потребовали повторного оперативного вмешательства. Отмечался один летальный исход вследствие перфорации толстой кишки. И у двоих детей из первой группы отмечалось кровотечение из ЖКТ, которое было купировано консервативно.

Продолжительность жизни детей с нативной печенью в течение года составила: в первой группе составила – 85,3%, во второй группе - 73,4%, в третьей группе - 86,4% (рис. 24). При сравнении отдаленных результатов кумулятивной кривой статистически достоверных отличий не было выявлено, данная гипотеза была проверена математически: $\chi^2=4,10245$, $p=0,12859$. Учитывая, что эффективность операции Касаи не зависит от способа ее выполнения, мы посчитали целесообразным объединить группы детей и вывели общую выживаемость детей с нативной печенью после операции Касаи (Рис. 25). Продолжительность жизни с нативной печенью в течение года составила 82,7%; в течение двух лет- 57,7 %.

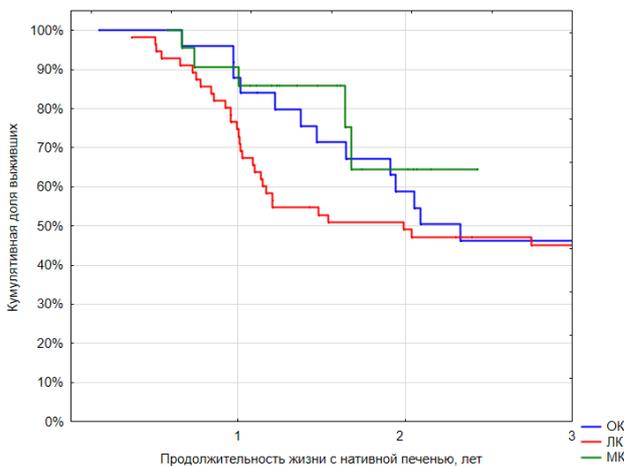


Рисунок 24. Продолжительность жизни с НП в зависимости от типа операции (кривая Каплана-Мейра).

ОК – открытая операция Касаи, ЛК – лапароскопическая операция Касаи, МК-операция Касаи из минидоступа

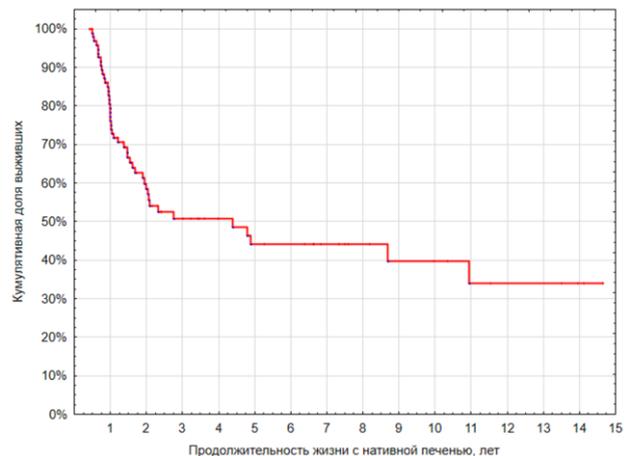


Рисунок 25. Общая продолжительность жизни с НП после выполненной операции Касаи (кривая Каплана-Мейра).

Проведя сравнение новой методики выполнения портоэнтеростомии из минидоступа с открытой операцией Касаи и портоэнтеростомией выполненной лапароскопически, мы установили следующее.

Время, затраченное на выполнение портоэнтеростомии из минидоступа, достоверно меньше по сравнению с открытой операцией и лапароскопической операцией.

После портоэнтеростомии, выполненной из минидоступа, сокращаются сроки пребывания ребенка в ОРИТ и длительность применения наркотических анальгетиков, раньше появляется пассаж по желудочно-кишечному тракту, что может свидетельствовать о низкой травматичности данной методики. Сроки стояния дренажа в брюшной полости по сравнению с лапароскопической операцией Касаи у детей сокращаются. При этом удается создать герметичный портоэнтероанастомоз, который возможно создать при применении открытой операции, но технически невозможно сделать при использовании лапароскопических технологий.

При сравнении основных биохимических показателей и ультразвуковых параметров, мы не обнаружили статистически значимых отличий в показателях в трех группах. В то же время, при сравнении фракций билирубина до операции и на 14-е п/о сутки во всех трех группах отмечается статистически значимое его снижение. Частота окрашенного стула также не имела статистически значимых отличий, но в данном критерии отмечается тенденция к ее повышению в третьей группе (МК).

Также мы отметили тенденцию к сокращению продолжительности госпитализации в третьей группе (МК).

При сравнении продолжительности жизни детей с нативной печенью в зависимости от методики выполнения операции Касаи, мы также не выявили статистически значимых отличий.

Но одним из немаловажных показателей является то, что в раннем послеоперационном периоде в третьей группе (МК) мы не столкнулись ни с одним осложнением, которое могло бы потребовать повторного хирургического лечения.

Таким образом, подводя итог данной главы, портоэнтеростомия из минидоступа имеет неоспоримые преимущества по сравнению с традиционными и лапароскопическими методиками. Но, при этом, эффективность портоэнтеростомии, а самое главное, продолжительность жизни детей с нативной печенью не зависят от методики ее выполнения. В связи с этим, для оценки послеоперационного периода у детей после операции Касаи мы не стали их разделять по группам и продолжили общий анализ раннего и позднего послеоперационного периода.

ГЛАВА IV

**ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КАСАИ**

С целью оценки течения послеоперационного периода после выполнения операции Касаи в данное исследование было включено 120 пациентов. Срок катамнеза составил 15 лет.

4.1. Период стационарного пребывания

Средняя продолжительность пребывания ребенка в стационаре после операции составила $24,8 \pm 11$ суток. Минимальный срок госпитализации составил 9 суток, максимальный 69 суток.

Средний возраст, в котором выполнена операция Касаи, составил $82,5 \pm 21,5$ дней (минимальный возраст составил 27 с. ж., максимальный 138 с. ж.) (рис. 26). Вес на момент операции - $4849,285 \pm 285$ гр. (минимальный - 3000 гр., максимальный - 6700 гр.).

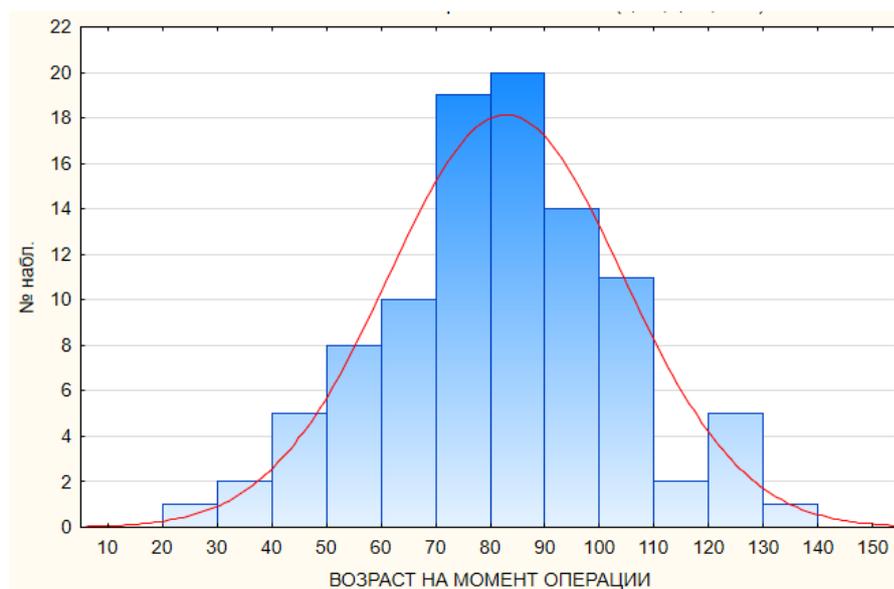


Рисунок 26. Распределение детей по возрасту на момент операции.

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

У всех детей с неэффективной операцией (n-14) 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-х детей (1,67%) в возрасте 5 и 7 месяцев, соответственно, а 12 детям выполнена трансплантация печени (ТП) в среднем в возрасте $7,8 \pm 2,5$ мес. (рисунок 25).

У 106 детей (88,3%) с эффективной операцией Касаи отмечали появление окрашенного стула в среднем на $4,36 \pm 4,32$ сутки. У большинства детей окрашенный стул появлялся в среднем на 4–8 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 стационарного пребывания у 80 детей (75,47%) интенсивность желтухи уменьшилась, а у 26 детей (24,5%) желтуха была купирована полностью. Уровень билирубина снизился в среднем с $172,5 \pm 62,8$ до $94,9 \pm 62,1$ мкмоль/л у 102-х детей (96,23%), а у 4-х детей (3,77%) показатели общего и прямого билирубина достигли нормы (таб. 10).

Таблица 10. Динамика лабораторных показателей крови у детей с эффективной хирургической коррекцией БА до и на 14 п/о сутки после операции Касаи, n=106.

Показатели	До операции $\bar{x}\pm s$ [min; max]	14 п/о сутки $\bar{x}\pm s$ [min; max]	Критерий Вилкоксона, p
ГГТ ЕД/л	689,916±384,507 [411; 1828]	929,9±516 [85; 2284,9]	p<0,05
АЛТ ЕД/л	147,938±93,75 [69; 275,8]	264,63±186,801 [82,6; 655,1]	p>0,05
АСТ ЕД/л	222,608±98,57 [145,8; 336]	243,23±120,91 [77,9; 459,3]	p>0,05
Билирубин общий Мкмоль/л	172,491±62,8 [133,8; 408,8]	94,9±62,11 [3,7; 351,3]	p<0,05
Билирубин прямой Мкмоль/л	104,793±41,76 [81,4; 239]	60,662±41,147 [0,9; 240,7]	p<0,05
Холестерин Ммоль/л	5,64±1,96 [1,3; 11,88]	5,504±2,51 [1,66; 16,09]	p>0,05
Фибриноген г/л	2,394±0,562 [1,24; 4,07]	2,38±0,7 [1,48; 4,8]	p>0,05
ПТИ %	93,337±13,42 [76; 114,8]	95,554±19,08 [51; 141,3]	p<0,05
Альбумин г/л	38,49±4,39 [28,2; 46,3]	37,87±4,98 [27; 50]	p>0,05
Холинэстераза ЕД/л	6162,4±1889,4 [2548,3; 11976]	5009,6±1844 [2384,9; 10829]	p>0,05

У 8 (7,54%) детей наблюдалось быстрое снижение активности фермента ГГТ с его нормализацией, тогда как у большинства (98 детей (92,5%)) пациентов в послеоперационном периоде данный показатель повышался, несмотря на снижение уровня билирубина, появление окрашенного стула и уменьшение желтухи. Данные изменения были статистически значимыми при статистической обработке с применением критерия Вилкоксона (таблица 10, рис. 27). Активность трансаминаз у большинства детей (92,5%) в раннем послеоперационном периоде повысилась незначительно (таблица 10, рис. 27), 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 путь их метаболизма протекает через печень. Повышение активности ферментов (ГГТ, АЛТ, АСТ) в послеоперационном периоде, как правило, носит транзиторный характер и не является прогностически неблагоприятным фактором. Уровень холестерина в период пребывания детей в стационаре после операции Касаи статистически значимо не менялся (таблица 10.).

Показатели синтетической функции печени (альбумин, фибриноген и холинэстераза) у всех пациентов оставались в пределах нормы. У 14 детей (13,2%) отмечалось умеренное снижение ПТИ, что имело статистическое значение. Однако данное состояние не являлось отражением синтетической функции печени, а было обусловлено дефицитом витамина К и восстанавливалось после введения менадиона натрия бисульфата.

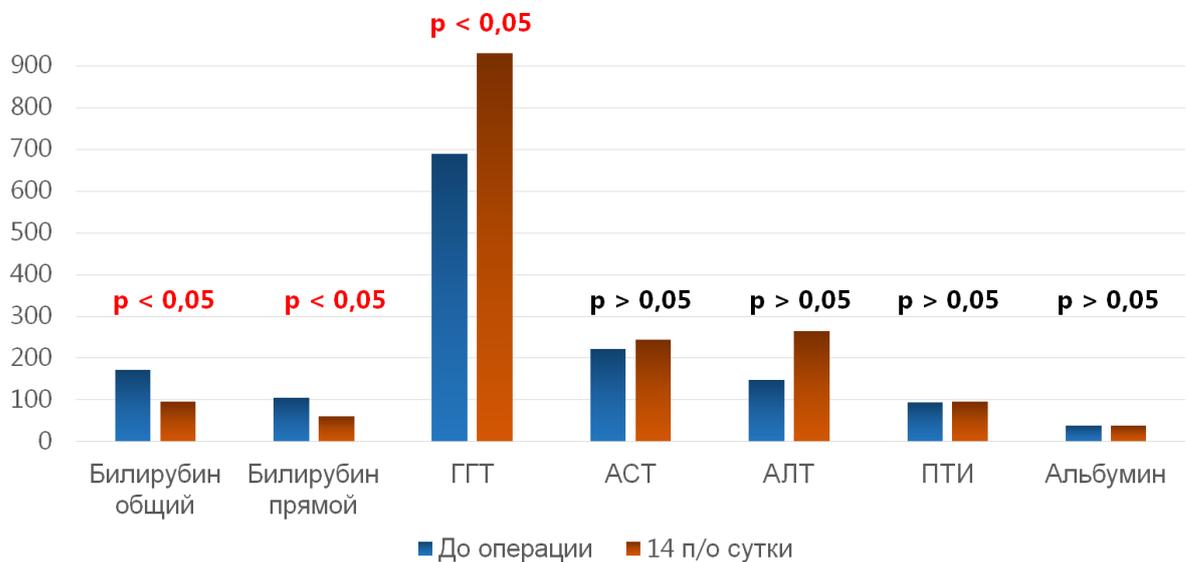


Рисунок 27. Динамика лабораторных показателей крови у детей с эффективной хирургической коррекцией БА до и после операции Касаи, n=106.

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

Хирургические осложнения в период стационарного пребывания выявлены у 5 детей (4,2%). У одного пациента на 4 п/о сутки возникла перфорация 12-ти перстной кишки, у одного ребенка – перфорация толстой кишки на 3 п/о сутки. Данным детям были выполнены повторные операции. У одного ребенка прогрессировала спаечная кишечная непроходимость, что потребовало оперативного лечения на 15 послеоперационные сутки. У двоих детей было желудочно-кишечное кровотечение, которое было остановлено консервативно. В 1 случае был летальный исход у ребенка с перфорацией толстой кишки.

Развитие холангита в раннем послеоперационном периоде выявлено у 54-х детей (45,5%), во всех случаях проводилось парентеральное введение антибактериальных препаратов, в зависимости от результатов микробиологического исследований. Других осложнений в период стационарного лечения выявлено не было.

4.2. Катамнестическое наблюдение

В процессе динамического наблюдения у всех детей с эффективной операцией Касаи мы наблюдали постепенное снижение или нормализацию всех биохимических маркеров холестаза и синдрома цитолиза. Средние значения данных показателей в разные возрастные периоды представлены в таблице 11. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени, были в пределах нормы.

Таблица 11. Динамика изменения показателей печеночных проб, в зависимости от возраста ребенка, после операции Касаи.

Показатель и	n	ГГТ ЕД/мл	АЛТ ЕД/л	АСТ ЕД/л	Билирубин общий мкмоль/л	Билирубин прямой мкмоль/л
До 1 года $\bar{x} \pm s$ [min; max]	118	162,8±96,1 [30; 344,7]	134,56±99,76 [17; 375,1]	16,1±79,8 [39,7; 387,6]	55,1±96,2 [3,3; 979,1]	34,1±66,0 [1,4; 269,1]
С 1 года 2-х лет $\bar{x} \pm s$ [min; max]	91	172,3±183,5 [6,7; 1267,5]	123,7±104,2 [15; 364,8]	107,3±67,4 [39,3; 380,6]	16,6±10,8 [3,1; 424,9]	36,2±73,3 [1,01; 232,2]
С 2-х лет до 3-х лет $\bar{x} \pm s$ [min; max]	51	125,1±85,6 [8,5; 283,8]	81,3±69,9 [19,3; 242,4]	93,46±58,68 [34; 202]	19,9±11,9 [7; 44,8]	10,6±12,8 [2; 40,6]
С 3-х до 5-ти лет $\bar{x} \pm s$ [min; max]	34	92,4±107,1 [9; 398,9]	45,36±43,3 [17,1; 162,4]	51,8±34,3 [4,2; 141]	13,8±6,5 [5,6; 28,1]	4,2±2,8 [1,7; 10,1]
С 5-ти до 10-ти лет $\bar{x} \pm s$ [min; max]	20	146,8±123,2 [15,8; 412,3]	46,1±32,9 [20,7; 98,3]	54,3±32,1 [25; 237,3]	16,4±7,6 [6,7; 33,8]	5,7±4,1 [1,6; 15]
Старше 10-ти лет $\bar{x} \pm s$ [min; max]	8	76,3±84,1 [16,8; 135,7]	23,6±3,0 [21,4; 25,7]	35,4±5,9 [31,2; 39,6]	19,1±5,2 [15,5; 22,8]	8,6±0,3 [8,4; 8,9]

В течение первого года среди 86-ти детей с эффективной операцией Касаи у 20-ти детей (23,26%) мы наблюдали нормализацию общего билирубина до уровня 10,68±5,13 мкмоль/л. У 66-ти детей средний уровень билирубина составил 119±112,9 мкмоль/л и был ниже по сравнению с первоначальным уровнем до операции Касаи (таблица 10.). В дальнейшем, к возрасту 2-3 лет отмечалась нормализация билирубина у всех детей с эффективной операцией.

Активность ГГТ в течение первого года нормализовалась у 18-ти детей (20,93%), а у 68-ти детей отмечено снижение, средний уровень составил

351,52±89,19 ЕД/мл. У 86 % детей ГГТ нормализовалась к 3 годам, средний уровень составил 125,1±85,58 ЕД/мл. Но в нашей серии наблюдений были дети старше 3-х лет (11,7% - 4 ребенка), у которых мы наблюдали сохраняющийся высокий уровень ГГТ, максимальное значение которого составило 412,3 ЕД/мл, при этом уровень билирубина и другие маркеры холестаза были в норме, показаний к выполнению трансплантации печени также не было (таблица 11).

Активность АЛТ в течение первого года жизни нормализовалась у одного ребенка и составила 17 ЕД/л, у остальных детей средняя активность АЛТ была 109,12±84,65 ЕД/л. Активность АСТ была выше нормы у всех детей, среднее значение составило 105,17±59,2 ЕД/л (таблица 11). Нормализацию трансаминаз к 4-м годам мы наблюдали у 65%. Однако у 14% детей наблюдалось умеренное повышение активности данных показателей, а повышение соотношения АЛТ/АСТ сохранялось в течение 3-5 и более лет после операции Касаи.

Таким образом, у большинства детей с билиарной атрезией после эффективной операции Касаи отмечалась нормализация уровня билирубина в течение первого года, тогда как снижение активности ферментов ГГТ, АЛТ и АСТ происходило медленнее. У некоторых детей повышенный уровень данных показателей сохранялся в течение длительного времени, более 5 лет.

После выписки из стационара наиболее частыми осложнениями были: бактериальные холангиты; портальная гипертензия; реже кистозное расширение внутривнутрипеченочных желчных протоков; у одного ребенка на поздних сроках послеоперационного периода отмечалось развитие гепатопульмонального синдрома.

4.3. Холангиты

У 50-ти детей (42,3%) из 119-ти (рисунок 28), вне зависимости от эффективности операции Касаи, в течение первого года мы наблюдали эпизоды холангита, которые требовали повторной госпитализации ребенка в стационар. У 17-ти детей (34%) эпизоды холангита были с эффективной операцией Касаи, а у 33-х детей (66%) эпизоды холангита отмечены в случае неэффективной операции Касаи. 5-и детям (5,81%) в связи с рецидивирующими холангитами, не поддающимся антибактериальной терапии, была выполнена операция по созданию антирефлюксного клапана, после чего рецидивирующие холангиты были купированы. У 17-ти детей с эффективной операцией Касаи на фоне рецидивирующих холангитов появлялись признаки нарушения проходимости желчных протоков, что сопровождалось появлением обесцвеченного стула и нарастанием желтухи с постепенным формированием цирроза печени. У этих детей трансплантация печени была выполнена в возрасте от 9-ти до 14-ти месяцев (рис. 32).

В возрастном промежутке от 1-го года до 2-х лет у 37-ми (40,7%) детей из 91, включенных в исследование, были эпизоды холангита, тяжесть которых требовала госпитализации в стационар с целью парентерального введения антибактериальных препаратов. Из них у 22-х детей холангит стал причиной появления обесцвеченного стула, купировать данное состояние медикаментозно не представлялось возможным. В последующем у этих детей сформировался билиарный цирроз печени, что потребовало выполнения ТП в возрасте от 18 до 28 месяцев жизни (рис. 35).

В возрасте от 2-х до 3-х лет острый холангит был у 17-ти детей (33,3%), из них у 3-х детей данное состояние проявлялось незначительным повышением маркеров системной воспалительной реакции, при этом эпизодов ахоличного стула не было ни в одном случае. У этих детей

холангиты удалось купировать в амбулаторных условиях при назначении пероральных антибактериальных препаратов.

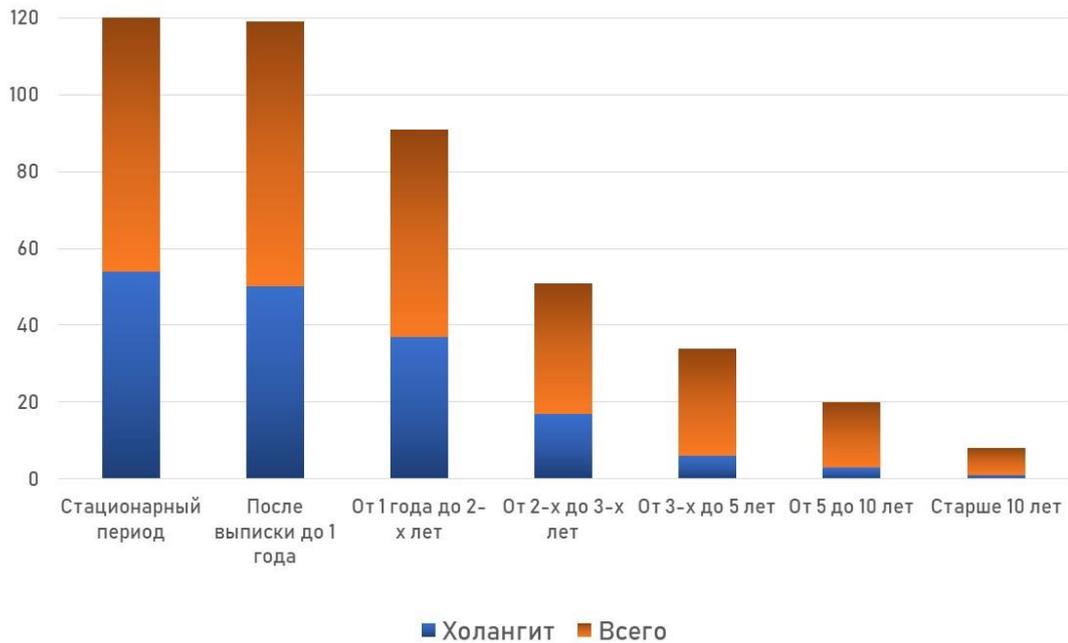


Рисунок 28. Частота холангитов после операции Касаи.

В возрастном промежутке от 3-х до 5-ти лет холангит мы наблюдали в 17,65 % случаев (6 детей). А в период от пяти до 10-ти лет эпизод острого холангита был у 3-х детей (15%). В группе детей старше 10-ти лет мы наблюдали одного ребенка, у которого были два эпизода холангита с появлением ахоличного стула, но после проведенного лечения стул вновь был окрашенным, а синдромы холестаза и цитолиза были купированы.

В нашем исследовании 5-и детям (5,81%) в связи с рецидивирующими холангитами, не поддающимся консервативной антибактериальной терапии, была выполнена операция по созданию антирефлюксного клапана, после чего рецидивирующие холангиты были купированы. Трое детей были оперированы в возрасте до 1-го года (5, 7 и 11 месяцев). Двоим детям антирефлюксный клапан был сформирован в возрасте 18 и 19 месяцев.

В связи с этим, с целью оценки динамики показателей крови, функции печени, течения холангитов рекомендуется следующее. Регулярный контроль

общего анализа крови и биохимического анализа крови в возрасте до 3 месяцев - 1-2 раза в месяц, в период от 3-6 месяцев – 1 раз в месяц, с 6 до 12 месяцев – 1 раз в 2 месяца, старше года - 1 раз в 3 месяца. Контроль коагулограммы необходимо проводить со следующей частотой: в возрасте до 3-х месяцев – 1 раз в месяц, от 3-6 месяцев – 1 раз в 3 месяца, с 6 до 12 месяцев – 1 раз в 3 месяца, старше года - 1 раз в 6 месяцев (таб. 12). При ухудшении состояния ребенка - по показаниям.

4.4. Портальная гипертензия

В первый год жизни признаки портальной гипертензии появились у 56 из 119 детей (47,45 %). Минимальные проявления портальной гипертензии в виде реканализации пупочной вены были в 24-х случаях (20,34%); асцит выявлен у 20-ти детей (16,95%). Но стоит отметить, что реканализация пупочной вены у детей в раннем возрасте часто имела транзиторный характер и у 14 детей к 1,5 годам проходила. Варикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП) были у 16-ти детей (13,5%). У 7-ми детей (5,93%) была 1 степень ВРВП, у 5-ти (4,24%) – 2 степень, у 3-х (2,54%) - 3-я степень, а у 1-го ребенка (0,85%) - 4 степень. Склерозирование ВРВП было выполнено 6-ти детям. Эпизоды кровотечения из ВРВП до 1-го года жизни были в 5-ти случаях (4,24%). Гиперспленизм в виде тромбоцитопении отмечался у 7-ми (5,93%) детей, а в комбинации с анемией у одного ребенка (0,85%). Одному пациенту трансплантация печени была выполнена в возрасте 11 месяцев в связи с развитием резистентного к лечению асциту, но при этом сохраняющейся хорошей функцией печени. В одном случае у ребенка с портальной гипертензией в возрасте 7,5 месяцев был летальный исход в следствии желудочно-кишечного кровотечения.

В период от года до двух лет признаки портальной гипертензии выявлены у 37 (40,65%) из 91 ребенка (рисунок 29): реканализация пупочной

вены у 3 детей (3,29%); асцит – 3 ребенка (3,29%); ВРВП различной степени (I-III) - 13 детей (14,28%) (I ст. – 1; II ст. – 7; III ст. – 1 ребенок); у 3-х детей отмечалось кровотечение из ВРВП, им было выполнено склерозирование ВРВП. В 18 случаях (19,78 %) наблюдался гиперспленизм: в виде тромбоцитопении – 13 детей (14,28 %); в комбинации анемии и тромбоцитопении - 5 детей (5,49%).

В возрасте от 2-х до 3-х лет было 20 детей (39,21%) из 51-го с признаками портальной гипертензии: реканализация пупочной вены – 3 пациента (5,88%), асцит – 2 ребенка (3,92%). Гиперспленизм был у 7 детей (13,73%): тромбоцитопения - у 6-ти детей (11,76%); тромбоцитопения в сочетании с анемией – у 1 ребенка (1,96%). ВРВП различной степени - у 8-ми детей (15,68%) (I ст. – 5; II ст. – 2; III ст. – 1 ребенок). Склерозирование ВРВП было выполнено одному ребенку. С кровотечением мы столкнулись также в одном случае, его удалось купировать консервативно.

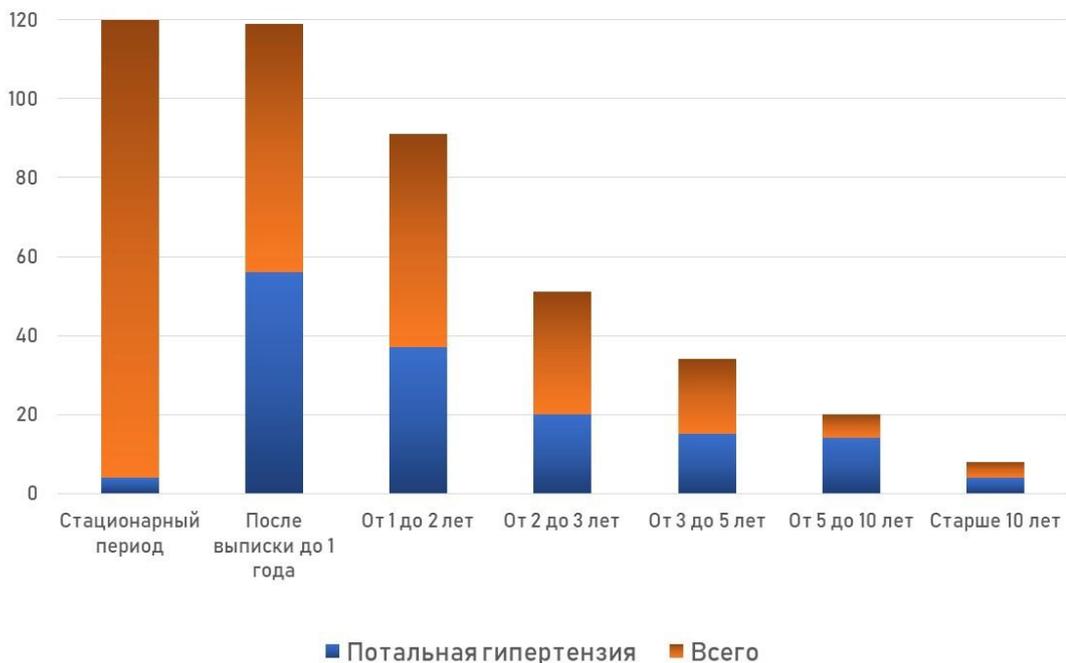


Рисунок 29. Частота портальной гипертензии после операции Касаи.

У 15 из 34 детей (44,1%) в возрастном промежутке с 3-х до 5-ти лет были признаки портальной гипертензии: реканализация пупочной вены - 4

ребенка (11,76%); ВРВП – 6 детей (17,64%) (I ст. - 1; II ст. – 3; III ст. – 2); тромбоцитопения наблюдалась у 5 детей (14,7%).

У 14 детей (70%) из 20 наблюдаемых детей в возрасте от 5-ти до 10-ти лет мы наблюдали проявления портальной гипертензии: у 7-ми детей (35%) были выявлены ВРВП различной степени выраженности: I ст. – 2 ребенка, II ст. – 4 ребенка, III ст. – 1 ребенок. Реканализация пупочной вены была у 4 детей. Проявление гиперспленизма в виде тромбоцитопении отмечено у 2-х детей.

У детей в возрасте старше 10-ти лет (8 наблюдений) были признаки портальной гипертензии, включающие в себя: реканализацию пупочной вены у 3 пациентов; ВРВП (II ст.) у 4 детей, I степени - у 2 детей; гиперспленизм в виде тромбоцитопении у 2 детей, а тромбоцитопении в сочетании с анемией у одного ребенка.

Двоим детям в возрасте 1,5 и 2,5 лет в связи с высоким риском возникновения кровотечения из ВРВП (ВРВП III и IV степени) вследствие внутрипеченочной портальной гипертензии был выполнен сплено-ренальный шунт малого диаметра, который обеспечивал лишь частичный сброс крови из бассейна воротной вены в *v. cava inferior*. После чего мы отмечали уменьшение степени ВРВП до I и II степени.

4.5. Расширение внутрипеченочных желчных протоков

В возрастных группах у детей младше года и до трех лет расширение внутрипеченочных желчных протоков мы наблюдали у 8-ми детей, из них у 5-ти детей внутрипеченочные желчные протоки были расширены от 0,5 до 4,5мм, нарушения пассажа желчи не было. Троице детям вследствие значительного расширения внутрипеченочных протоков до 30 и 40 мм и частыми рецидивирующими холангитами были выполнены повторные хирургические коррекции, к расширенным внутрипеченочным протоком

была подшита ранее сформированная петля по Ру. При динамическом УЗИ исследовании дальнейшего увеличения кист у данной группы детей не отмечено.

В других возрастных группах отмечено транзиторное расширение внутрипечёночных желчных протоков без нарушения пассажа желчи, показаний к оперативному лечению у данных детей не было. Стоит отметить, что расширение желчных протоков не сопровождается снижением синтетической функции печени, что бывает при билиарном циррозе печени, и данное состояние можно трактовать как обструкцию, возникшую при формировании порто-энтероанастомоза.

С целью оценки состояния внутрипеченочных желчных протоков, динамики развития цирроза печени и портальной гипертензии, своевременной профилактики желудочно-кишечных кровотечения из ВРВП детям рекомендуется выполнение ультразвукового исследования органов брюшной полости с доплеровским картированием и фиброэзофагогастродуоденоскопии, частота выполнения исследований представлена в таблице 12.

Таблица 12. Рекомендации по плановому катamnестическому наблюдению пациентов с билиарной атрезией после операции Касаи.

	Кратность обследований в разные возрастные периоды			
	3 месяца	3-6 месяцев	6-12 месяцев	Старше 12 месяцев
Общий анализ крови, Биохимическое исследование крови	1-2 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в 2 месяца	1 раз в 3 месяца
Коагулограмма	1 раз в месяц	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев
УЗИ органов брюшной полости + доплеровское картирование	1 раз в месяц	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев
Фиброэзофагогастродуоденоскопия	По показаниям	1 раз в 6 месяцев	По показаниям	1 раз в 1-2 года

4.6. Повторные операции

Одному ребенку через 4 недели после операции Касаи в связи с появлением обесцвеченного стула, нарастанием желтухи, повышением маркеров холестаза и расширением долевых протоков при отсутствии признаков холангита была выполнена повторная операция – реконструкция порто-энтероанастомоза в возрасте 4,5 месяцев, после чего у ребенка появился окрашенный стул, желтуха была купирована, а маркеры холестаза нормализовались через 2 недели.

В нашем исследовании 5-и детям в связи с рецидивирующими холангитами, не поддающимся консервативной антибактериальной терапии, была выполнена операция по созданию антирефлюксного клапана, после чего рецидивирующие холангиты были купированы. Трое детей были оперированы в возрасте до 1-го года (5, 7 и 11 месяцев). Двоим детям антирефлюксный клапан сформирован в возрасте 18 и 19 месяцев.

Троим детям в возрастной группе от 3-х до 5-ти лет, вследствие значительного расширения внутripеченочных протоков до 30 и 40 мм и частыми рецидивирующими холангитами были выполнены повторные хирургические коррекции, к расширенным внутripеченочным желчным протокам была подшита ранее сформированная петля по Ру.

Двоим детям в возрасте 1,5 и 2,5 лет в связи с высоким риском возникновения кровотечения из ВРВП (ВРВП III и IV степени) вследствие внутripеченочной портальной гипертензии был выполнен сплено-ренальный шунт малого диаметра, который обеспечивал лишь частичный сброс крови из бассейна воротной вены в *v. cava inferior*.

4.7. Продолжительность жизни с нативной печенью после портоэнтеростомии

В нашем исследовании выживаемость детей с нативной печенью в разные возрастные промежутки составила: в течение 1 года - 82,7 %; двух лет – 57,72 %; трех – 49,6 %; пяти лет – 42,1 %; десяти лет - 33,25% (рис. 30).

Выживаемость без показаний к трансплантации печени: в течение года - 86 детей (72,88%); до двух лет – 58 (63,73 %); до трех лет – 44 (86,27%); до пяти лет – 30 (88,23%); до десяти – 19 (95%); более десяти лет 8 детей (100%) (рис. 32).

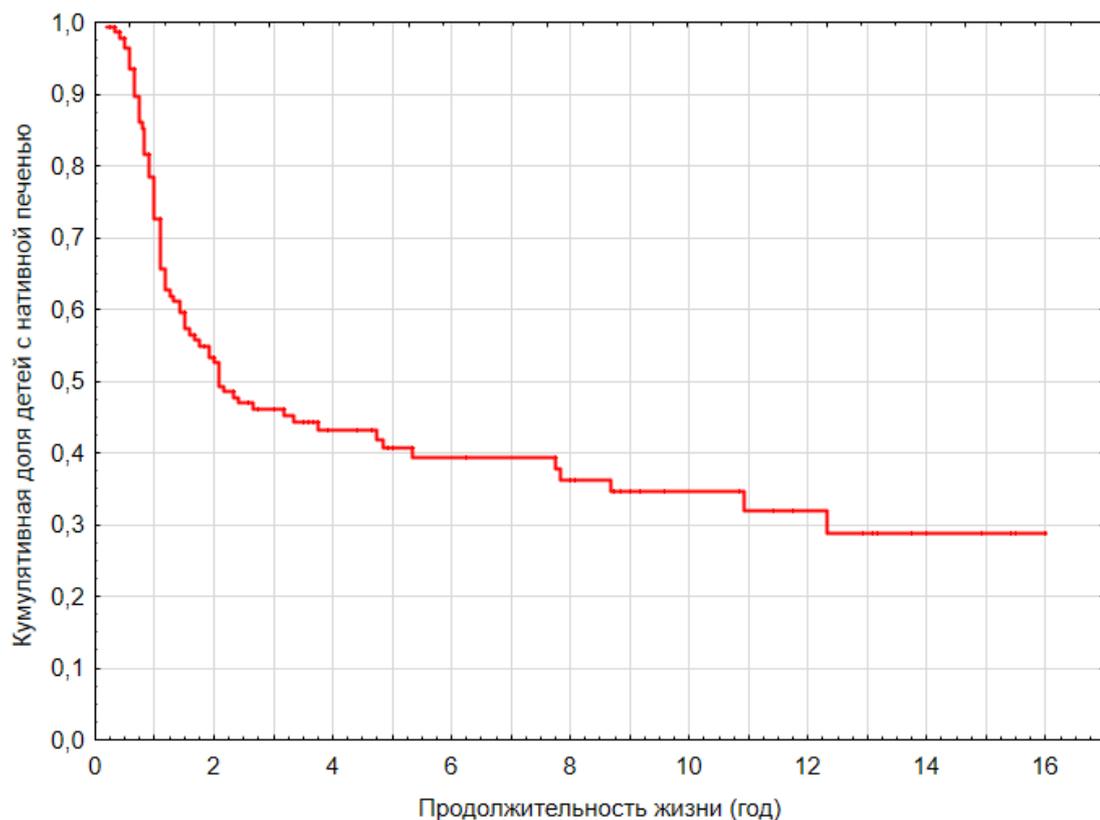


Рисунок 30. Продолжительность жизни детей с нативной печенью, кривая Каплана-Мейера.

Выполняя анализ продолжительности жизни с нативной печенью, мы также оценили зависимость продолжительности жизни с нативной печенью от срока выполненной операции Касаи. Для проведения данного анализа мы разделили пациентов на следующие возрастные группы в зависимости от срока выполненной операции. Группа 1 - до 60 суток жизни, в нее вошло 26 детей. Группа 2 – от 60 до 90 суток жизни включительно (59 детей). Группа 3 – старше 90 суток жизни (35 детей). И вывели кривую Каплана-Мейера, на которой отображено, что кумулятивная доля детей с нативной печенью выше в 1 группе, но при этом в 3 группе также есть хорошие долгосрочные результаты. Выполнив статистический анализ, мы не получили статистически достоверных различий. Но мы придерживаемся общепринятых норм, о том, что операцию Касаи необходимо выполнять как можно раньше и оптимальным сроком является возраст до 90 суток жизни (Рис. 31).

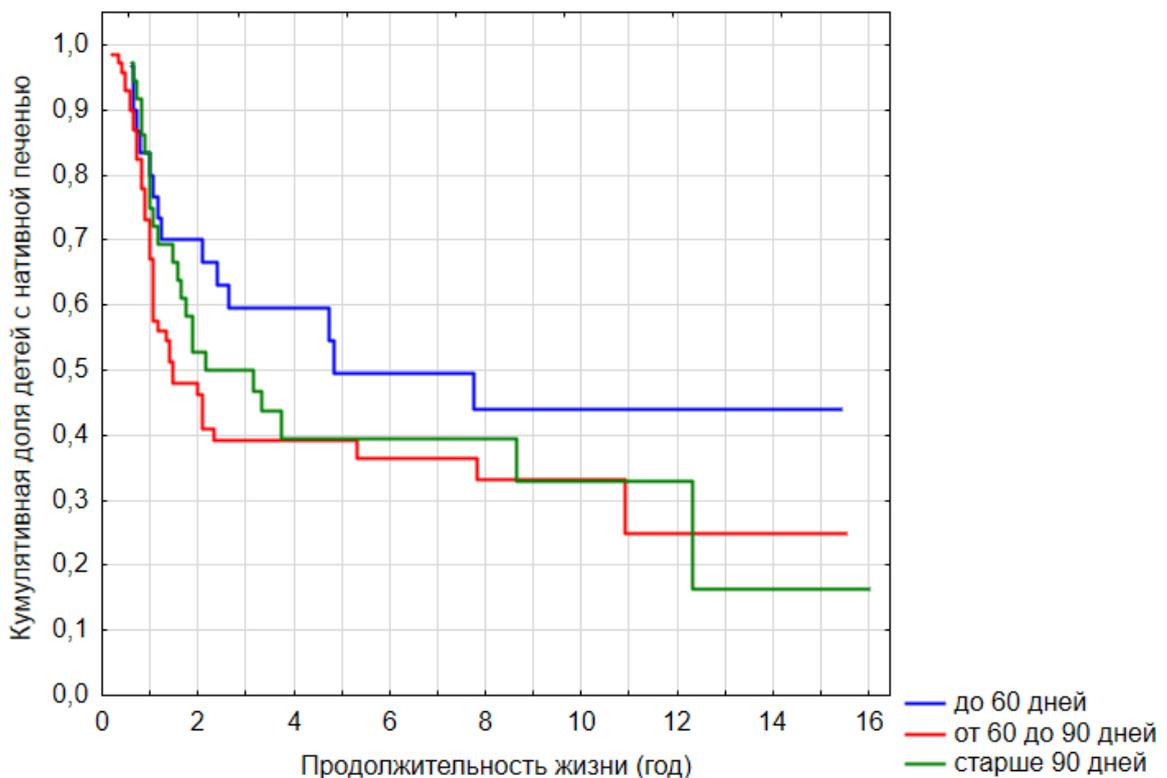


Рисунок 31. Продолжительность жизни детей с нативной печенью, кривая Каплана-Мейера.

Таким образом, операция Касаи является эффективной в 88,3% случаев, основным критерием эффективности можно считать появление окрашенного стула и снижение фракций билирубина, при этом не обязательно ожидать нормализации его показателей. Нормальный уровень показателей билирубина в раннем послеоперационном периоде наблюдался лишь в 3,77% случаев. А окончательная его нормализация отмечалась в возрасте 2-3 лет.

Гамма-глутамилтранспептидаза в большинстве случаев наоборот повышалась в послеоперационном периоде, в то время как мы отмечали достоверно значимое снижение общих фракций билирубина. Но в 86% случаев нормализация уровня ГГТ отмечалась к 3 годам. При этом, у 4-х детей старше 3-х лет довольно длительное время мы отмечали изолированное повышение уровня ГГТ до 412,3 ЕД/мл при сохраняющихся нормальных остальных биохимических показателей крови и без показаний к выполнению трансплантации печени.

Нормализацию АЛТ/АСТ мы наблюдали в 65% случаев в возрасте 4-х лет. Повышение уровня данного показателя может сохраняться длительно, более 5-ти лет.

В раннем послеоперационном периоде в 45,5% случаев встречалось развитие холангита, которое в большинстве случаев удавалось купировать при введении парентеральных антибактериальных препаратов. При этом отмечалась тенденция, что с повышением возраста ребенка снижалась частота встречаемости холангитов, так в возрастной группе от 3-х до 5-ти лет холангиты наблюдались в 17,65 % случаев. При этом пяти детям в связи с рецидивирующими холангитами, не поддающимся консервативной терапии была выполнена антирефлюксная операция на изолированной петле по Ру в возрасте до 3-х лет. В некоторых случаях рецидивирующий холангит без признаков цирроза печени может приводить к возникновению показаний к

трансплантации печени в раннем возрасте. В нашем исследовании мы наблюдали 4-х таких детей в возрастных группах до 2-х лет.

Различные проявления портальной гипертензии также часто встречаются у детей после проведенной операции Касаи, что может потребовать какого-либо хирургического лечения. В первый год жизни после операции Касаи у детей в 47,45% случаев встречались минимальные проявления портальной гипертензии в виде реканализации пупочной вены или асцита. Варикозно-расширенные вены пищевода встречались у 16 детей. Показания к трансплантации печени в связи с портальной гипертензией были у одного ребенка. У одного ребенка вследствие возникновения желудочно-кишечного кровотечения возник летальный исход. В отличие от холангитов, где мы наблюдали снижение их частоты с увеличением возраста ребенка, в случае портальной гипертензии мы наблюдали обратную зависимость в виде увеличения частоты ее встречаемости в связи с постепенным развитием и прогрессированием цирроза печени.

Троим детям, которым ранее была выполнена операция Касаи, проведены повторные операции в связи с расширением внутрипеченочных желчных протоков до 40 мм. С целью дренирования расширенного внутрипеченочного желчного протока к последнему подшивалась ранее сформированная петля по Ру.

Несмотря на сложное течение раннего и позднего послеоперационных периодов, сопряженное с развитием холангита, портальной гипертензией у детей, которым выполнена операция Касаи, отмечается хороший прогноз выживаемости с нативной печенью. Так в возрасте 1 года она составила 82,7%, во временном интервале от 1 года до 2 лет – 57,72%, в возрасте трех лет 49,6 %, 5 лет – 42,1 %, что свидетельствует о том, что своевременное выполнение операции Касаи является оправданным методом лечения детей с атрезией желчных ходов.

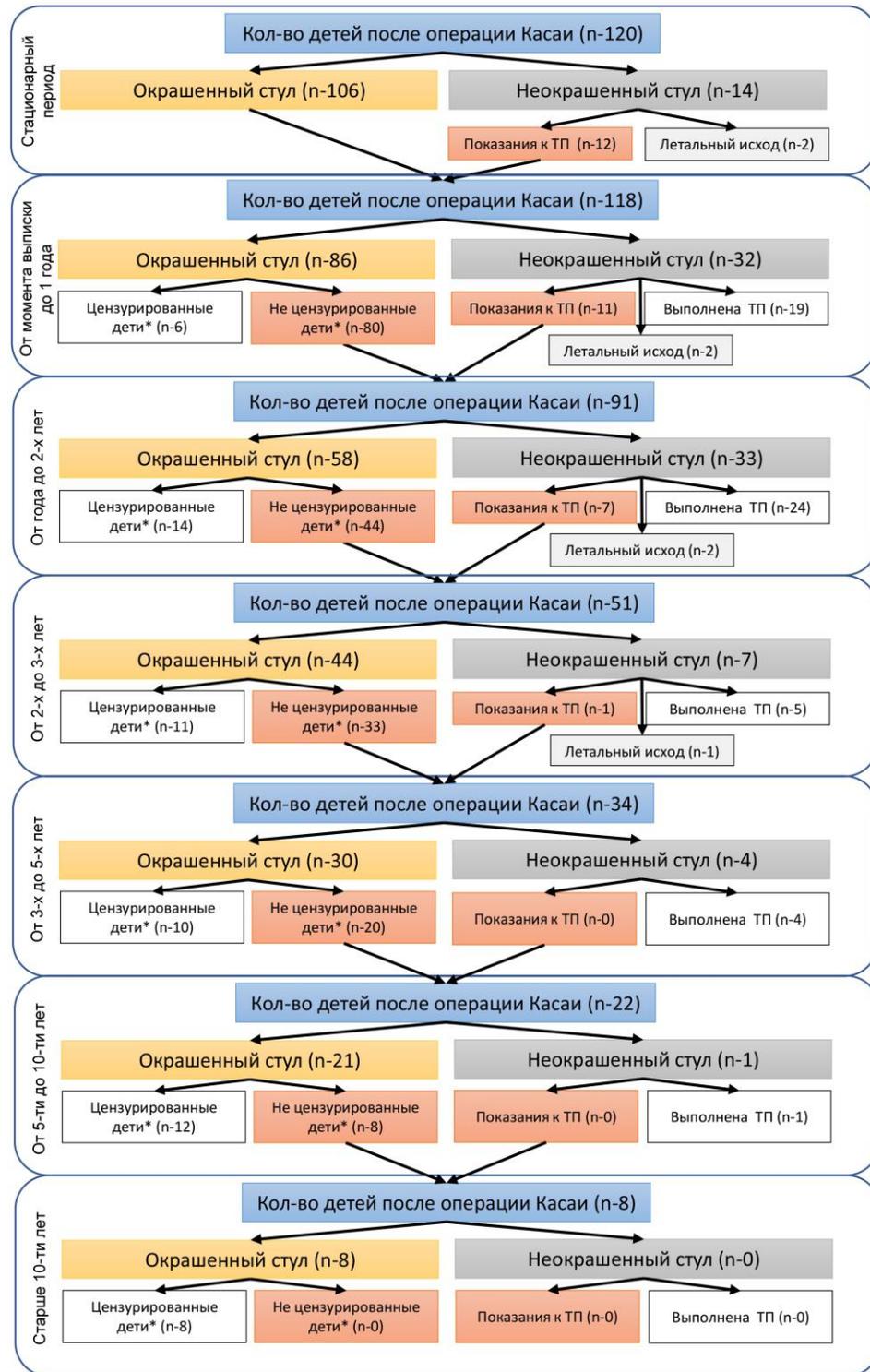


Рисунок 32. Результаты наблюдения детей с БА после операции Касаи.

*Цензурированные дети – пациенты, исключенные из наблюдения по причине несоответствия возрастному цензу (возрастной ценз определяется для каждой группы соответственно).

ГЛАВА V

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время ведется активная дискуссия о том, является ли операция Касаи паллиативным или радикальным методом лечения БА. Эффективность данной операции прослеживается не во всех случаях, но, тем не менее, зарубежные авторы приводят довольно убедительные цифры выживаемости детей с нативной печенью от 40% до 82 % в первые пять лет, что является очень хорошим результатом [14, 28, 29, 31, 34, 45, 58].

Традиционно операция Касаи проводится при использовании обширного хирургического доступа, тем самым обеспечивая отличную визуализацию и удобство манипулирования в воротах печени [28, 34, 45, 58]. Лапароскопические операции при данном пороке развития впервые были применены группой бразильских хирургов в 2002 году под руководством E. Esteves [27, 39]. В ДГКБ им. Н.Ф. Филатова первая лапароскопическая операция при БА была выполнена в 2008 году [8, 12].

В нашем наблюдении эффективность хирургической коррекции при открытом и лапароскопическом доступах статистически значимо не отличалась. Частота появления окрашенного стула, маркеры холестаза и синдрома цитолиза в раннем послеоперационном периоде, а также выживаемость детей с нативной печенью в течение первых 2 лет были сопоставимы. Полученные результаты соответствуют имеющимся в литературе данным [31, 34, 45, 71, 72, 94]. В мультицентровом исследовании, включающем опыт 14-ти центров и 449 пациентов, эффективность операции и скорость снижения билирубина были одинаковы и статистически значимо не отличались при сравнении ЛК и ОК [58, 91].

Преимуществом лапароскопического метода, по данным литературы, является сокращение продолжительности аналгезии ($4,3 \pm 1,5$ суток – ЛК, против $5,5 \pm 1,7$ суток – ОК) и респираторной поддержки ($29,6 \pm 15,3$ часов – ЛК, против $41,2 \pm 24,3$ часов ОК) в послеоперационном периоде [8]. Кроме того, после ОК встречались такие послеоперационные осложнения, как спаечная кишечная непроходимость (СКН), перфорация полого органа, в то время, как в раннем послеоперационном периоде после ЛК хирургические осложнения не встречались [8, 9, 12]. После ЛК облегчается последующая трансплантация печени, поскольку миниинвазивная хирургия снижает спайкообразование, также ЛК обладает отличным косметическим результатом, что является важной составляющей для родителей [8, 12, 35, 58, 64].

В нашем исследовании мы установили, что ЛК сокращает время, проведенное в ОРИТ, раньше разрешается парез кишечника, по сравнению с ОК. При этом осложнений, требующих повторного оперативного лечения, у детей с БА, которым была выполнена ЛК, не было. Также отмечено более раннее восстановление пассажа по ЖКТ и, как следствие, энтеральная нагрузка начиналась раньше, что отмечено и у Li et al [58].

Но в литературе описаны и недостатки ЛК, а именно, значительное увеличение продолжительности ее выполнения. По данным Cazares [27], время, затраченное на выполнение ЛК, составляло от 240 до 662 минут (среднее 552 минуты), что значительно больше по сравнению с ОК (145 – 446 минут). В нашем наблюдении продолжительность ЛК ($93,57 \pm 19,2$ минут) была больше, по сравнению с ОК ($86,52 \pm 26,69$ минут), но статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$). По мнению Ost et al., карбоксипериотенеум вследствие длительного воздействия вызывает токсическое действие [77]. Но в нашем наблюдении токсического действия CO_2 мы не обнаружили, поскольку время самой продолжительной лапароскопической операции составило менее 3-х часов.

С технической точки зрения, выполнять лапароскопическую операцию Касаи гораздо сложнее, чем открытую операцию Касаи. В мировой литературе необходимость конверсии описывают в 6 – 18 % [13, 27, 30, 64]. По результатам исследований 4-х медицинских центров (3 центра в Гонконге и 1 - в Германии), авторы не рекомендуют лапароскопическую операцию Касаи [64].

В нашем исследовании конверсий при выполнении ЛК не было. Мы предполагаем, что большой опыт применения лапароскопической техники и операций на желчевыводящих путях, в том числе открытых, позволил нам избежать перехода на открытую операцию.

При ЛК выявлено достоверно более длительное стояние дренажа, что обусловлено созданием менее герметичного порто-энтероанастомоза и увеличение продолжительности пребывания ребенка в стационаре. Полученные нами данные соответствуют ранее опубликованным исследованиям [12, 33].

Таким образом, полученные результаты и обобщенные данные литературы свидетельствуют о том, что ЛК является высокотехнологичной и современной операцией, эффективность которой сопоставима с ОК. Данная операция имеет свои плюсы, но, наряду с этим, применение ЛК требует высокой подготовки операционной бригады и увеличивает сроки пребывания ребенка в стационаре. Мы считаем, что применение лапароскопического доступа оправдано у детей с другими заболеваниями желчевыводящих путей, хирургическая коррекция которых не требует применения прецизионной микрохирургической техники. Тогда как, при БА важно прецизионно выделить фиброзную площадку и создать герметичный портоэнтероанастомоз, что затруднительно при использовании лапароскопического доступа.

В связи с этим, для того, чтобы облегчить ранний послеоперационный период, но при этом сохранить преимущества открытой операции

(оптимальную визуализацию фиброзной площадки и удобство выполнения оперативных приемов), в 2016 году нами был разработан новый способ формирования портоэнтероанастомоза на изолированной петле по Ру (операция Касаи) из минидоступа. Описания данной методики в литературе мы не встретили.

При сравнении трех способов выполнения операции Касаи, мы выявили, что эффективность в раннем и отдаленном послеоперационном периоде не отличалась между группами. Но отмечалась тенденция к увеличению частоты окрашенного стула в послеоперационном периоде у детей после МК. При этом следует отметить, что в первой группе операция была выполнена раньше, чем в двух других группах и индекс фиброза по шкале Desmet был достоверно меньше. Ключевым фактором, влияющим на выживаемость детей с нативной печенью, считается возраст выполнения операции Касаи [28, 34, 71, 75]. Оптимальным сроком для проведения операции Касаи считается возраст до 100 дней жизни. В нашем наблюдении большинство детей были прооперированы в указанные сроки, что объясняет сопоставимую эффективность операции. В ранее выполненном исследовании было показано, что при соблюдении оптимальных сроков, степень выраженности фиброза не влияет на эффективность операции [12].

Мы считаем, что наряду с возрастом пациента, важным с прогностической точки зрения критерием является функциональное состояние печени при проведении операции Касаи. В нашем исследовании операция Касаи была выполнена в более старшем возрасте 18 детям (в возрасте от 100 до 138 дней жизни) в связи с нормальной функцией печени и отсутствием даже минимальных признаков портальной гипертензии. У этих детей операция была эффективной.

Время выполнения операции Касаи из мини-доступа было статистически значимо меньше, чем при ОК и ЛК. Также достоверно сократилось время пребывания детей в ОРИТ. Время стояния дренажа в

послеоперационном периоде после МК было статистически значимо меньше по сравнению со 2 группой и не отличалось от детей 1 группы, что обусловлено герметичным формированием портоэнтероанастомоза.

Также при выполнении МК хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде не было. Благодаря миниинвазивной технике выполнения операции Касаи (МК), можно предполагать слабую выраженность спаечного процесса после операции, что облегчит выполнение гепатэктомии в случае трансплантации печени.

В настоящем исследовании были проанализированы эффективность операции Касаи, частота послеоперационных осложнений, а также прогноз пациентов с оценкой выживаемости с нативной печенью в течение 15 лет. Эффективность операции в раннем послеоперационном периоде составила 88,3%, что в целом соответствует имеющимся в литературе данным. Тем не менее, по результатам различных исследований, эффективность операции 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% [39, 75, 84, 90, 92].

В случае эффективной операцией Касаи окрашенный стул появлялся в интервале от 4 до 8 послеоперационных суток, но отмечались единичные случаи, когда стул окрашивался с 1-х послеоперационных суток, а в одном наблюдении окрашенный стул появился только на 34 п/о сутки. При этом купирование желтухи и нормализация билирубина происходили постепенно. Так, в период стационарного наблюдения только у 26 детей (24,5%) желтуха была купирована полностью, а уровень билирубина достиг показателей нормы у 4-х детей (3,77%). У остальных детей отмечено снижение билирубина в среднем до $94,9 \pm 62,1$ мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем данного показателя (в среднем $172,5 \pm 62,8$ мкмоль/л).

Важно отметить, что активность ГГТ и трансаминаз в раннем послеоперационном периоде у большинства детей с эффективной операцией повышались, что с нашей точки зрения может быть реакцией на оперативное лечение, а также на использование потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов. После выписки из стационара отмечено постепенное снижение активности данных ферментов.

В процессе катамнестического наблюдения у 86 детей в течение первого года жизни уровень билирубина нормализовался. А у всех детей с эффективной операцией Касаи билирубин нормализуется к 2–3 годам. В последующем, даже при течении холангитов, подъем билирубина в возрасте старше 4-х лет был не выше 58 мкмоль/л.

У 86 % детей отмечалась нормализация ГГТ к 3 годам, а трансаминаз у 65% к 4-м годам. Однако у 14% детей сохранялось умеренное повышение активности данных показателей, которое длилось в течение 3-5 и более лет после операции Касаи. Следует отметить, что данные изменения не меняются с возрастом пациента и не являются прогностически неблагоприятными факторами.

В нашем наблюдении выживаемость пациентов с нативной печенью составила 82,7% в течение 1 года, с последующим снижением в интервале с 1 по 2 годы жизни до 57,72%, к возрасту 3х лет до 49,6%, далее в возрасте от 5 до 8 лет количество детей с нативной печенью существенно не менялось и оставалось около 42%; к 10 годам данный показатель составил 33,3%. К моменту написания данной статьи 8 пациентов перешагнули 10 летний рубеж с нативной печенью и хорошим качеством жизни.

Приведенные нами результаты в целом соответствуют данным зарубежных исследований. По результатам крупного многоцентрового исследования, проведенного во Франции, включившего 1044 пациента за период 1986 по 2009 годы, выживаемость с нативной печенью составила 40%, 36% и 30% через 5, 10 и 20 лет соответственно [39]. По данным Мах

Bolun Liu и соавт. выживаемость составила 84% в возрасте до 1 года и 71% в возрасте до двух лет [60]. В исследовании Masaki Nio и соавт., опубликованном в 2012 году, выживаемость с нативной печенью в течение 20 лет оставила 33% [73]. В ряде публикаций освещаются клинические наблюдения пациентов с нативной печенью в возрасте 26 лет (Hina Omar и соавт., 2016) и 40 лет (Arup Kelay, 2017), но самым длительным наблюдением является прооперированная профессором Касаи пациентка, которой недавно исполнился 61 год [33, 76].

В нашем исследовании в результате хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде умер 1 ребенок с перфорацией кишечника. Остальным 54 (45%) детям, у которых операция Касаи оказалась неэффективной, в ранние или отдаленные сроки была выполнена трансплантация печени в возрасте от 5,5 месяцев до 8,6 лет. Тем не менее, даже в случае кратковременного, в течение нескольких недель или месяцев, положительного эффекта, операция Касаи позволяет отложить проведение трансплантации печени, что в свою очередь снижает риск осложнений и неблагоприятного исхода.

В нашем наблюдении рецидивирующий холангит был одним из частых осложнений и наблюдался у 42,3% детей до 1 года. С возрастом частота и тяжесть холангитов снижалась и у детей старше 2-х лет составляла не более 33%. Данные литературы демонстрируют схожую частоту холангитов. Анализ Jie Ying Lee показал, что 51,5% эпизодов холангитов возникают в первые 180 дней после операции, а 21,6% между 180 и 365 днями, 11,3% между 12 и 18 месяцами, 15,5% с 18 до 24 месяцев. В литературе описаны различные механизмы развития холангитов. Восходящая инфекция из кишки через порто-энтероанастомоз является основной предполагаемой причиной холангита. Результаты бактериологического исследования показали, что в большинстве случаев при развитии тяжелого холангита, в крови часто высеиваются: *Klebsiella*, *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*

и *Enterococcus faecalis* [57]. Считается также, что размножение бактериальной флоры приводит к снижению синтеза альбумина и накоплению аммиака, который, в свою очередь, также поддерживает рост микрофлоры. Кистозное расширение внутрипеченочных желчных протоков также способствует развитию воспаления в желчных протоках. Застой желчи в относительно широких желчных протоках и мелких кистах затрудняет отток желчи, 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 [38]. Yi Luo и соавт. предполагают также, что условия для холангита создают ишемия тканей в месте наложения швов и воспалительная реакция со стороны стенки желчных протоков в области среза [61]. Данная теория подтверждается и в проведенном нами исследовании, т.к. холангиты в раннем послеоперационном периоде развивались не только у пациентов после эффективной операции Касаи, но также и после неэффективной, когда отсутствие окрашенного стула исключает контакт содержимого протоков с просветом кишки. По результатам исследования Selvalingam и соавт. на частоту холангитов в раннем послеоперационном периоде также влияет диаметр желчных протоков в области операционного поля: диаметр протоков менее 150 микрон ассоциирован с высокой частотой холангитов [86].

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, 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% [25, 62]. Стоит отметить, что в нашем исследовании, при эффективной операции Касаи даже клинически выраженная портальная гипертензия (варикозно-расширенные вены пищевода, тромбоцитопения и др.) не являлась показанием для 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 в независимости от эффективности операции Касаи, у детей формируется фиброз печени различной степени выраженности, приводящий к развитию портальной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итоги нашего исследования, проведение операции Касаи из минилапаротомии является оправданным и рациональным. Данная технология обладает плюсами открытой и лапароскопической операций и может рассматриваться в качестве метода выбора при лечении детей с БА. Портоэнтеростомия из минидоступа повторяет все этапы открытой операции, но благодаря современной увеличительной технике, специально смоделированных инструментов, зеркал и постоянного мощного налобного света возможно выполнение сложной реконструктивной операции на желчных путях из маленького разреза в правом подреберье. При этом эффективность всех трех методик и результаты лечения детей с билиарной атрезией сопоставимы.

Эпизоды острого холангита в послеоперационном периоде отмечались практически у каждого ребенка, но самым значимым периодом является возраст до 2-х лет. Именно в этот период времени у большинства детей появляются показания к трансплантации печени, затем эпизодов острого холангита отмечается гораздо меньше и течение холангита приобретает подострый характер. Также с возрастом уменьшается количество показаний к трансплантации печени, что видно из кривой Каплана-Мейера.

Портальную гипертензию в первый год жизни мы не наблюдали, но потом частота портальной гипертензии увеличивалась. При этом наличие портальной гипертензии с нормальной функцией печени мы не считали показанием к выполнению трансплантации печени (ТП). При ВРВП мы выполняли склерозирование ВРВП и в некоторых случаях создавался спленоренальный шунт для уменьшения давления в системе воротной вены, что приводило к уменьшению рисков кровотечения из ВРВП.

Операция Касаи является оправданной у детей с билиарной атрезией, поскольку она увеличивает продолжительность жизни детей с нативной печенью и позволяет отсрочить сроки выполнения трансплантации печени.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение портоэнтеростомии детям с билиарной атрезией является оправданным, несмотря на то, что в отдаленном периоде требуется выполнение трансплантации печени. Эффективность портоэнтеростомии в условиях специализированного хирургического отделения достигает 88,3%. Продолжительность жизни с нативной печенью после портоэнтеростомии достигает одного года у 82,7% пациентов, двух лет у 57,72%, трех лет у 49,6%, пяти лет у 42,1%, более десяти лет у 33,25%.

2. Значимыми критериями эффективности портоэнтеростомии являются: появление стойко окрашенного стула в раннем послеоперационном периоде, снижение фракций билирубина относительно исходного уровня и нормализация показателей трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы в отдаленном периоде. В нашем исследовании окрашенный стул в раннем послеоперационном периоде наблюдался у 88,3% пациентов. Общий билирубин на 14-е п/о сутки снижался с $172,491 \pm 62,8$ мкмоль/л до $94,9 \pm 62,11$ мкмоль/л, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

3. Операция портоэнтеростомии из минидоступа имеет неоспоримые преимущества в сравнении со стандартной и лапароскопической операцией Касаи. Разработанная операция из минидоступа позволяет создать герметичный портоэнтероанастомоз, вследствие чего сокращаются сроки дренирования брюшной полости на 7,5 суток по сравнению с лапароскопической портоэнтеростомией, что является статистически значимым ($p < 0,05$). Сроки разрешения пареза желудочно-кишечного тракта сокращаются на 2,3 суток ($p < 0,05$), а пребывание ребенка в ОРИТ сокращается на 2,87 суток ($p < 0,05$) по сравнению с открытой

портоэнтеростомией. При этом эффективность портоэнтеростомии от выбора доступа не зависит.

4. Частыми осложнениями после проведенной портоэнтеростомии у детей с билиарной атрезией являются холангит и портальная гипертензия. В раннем послеоперационном периоде холангиты встречаются у 45,5%, портальная гипертензия у 3,4% детей. При этом частота встречаемости холангитов с возрастом снижается, а портальной гипертензии увеличивается и достигает 70%. В связи с этим, с целью проведения своевременной диагностики и лечения, необходимо катamnестическое наблюдение детей в специализированном многопрофильном медицинском центре с обязательной оценкой клинического и биохимического анализа крови, коагулограммы, проведением ультразвукового исследования органов брюшной полости с доплеровским картированием и фиброзофагогастродуоденоскопии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ребенку с установленным диагнозом билиарная атрезия показано выполнение операции Касаи в возрасте до 90 суток жизни.
2. Лечение детей с БА должно осуществляться в специализированном многопрофильном медицинском центре.
3. Оптимальным хирургическим доступом при выполнении операции Касаи является минилапаротомия.
4. С целью обеспечения максимальной визуализации зоны фиброзного конуса и среза фиброзной площадки, формирования прецизионного шва с петлей Ру необходимо использование налобного света и увеличительной техники, а также специально смоделированных адаптивных ретракторов и микрохирургических инструментов.
5. Детям с билиарной атрезией, которым выполнена операция Касаи, необходимо наблюдение в специализированном многопрофильном центре, поскольку в послеоперационном периоде отмечается высокая вероятность развития холангита, портальной гипертензии и других осложнений.
6. В обязательный комплекс обследования детей после операции Касаи в разные возрастные промежутки входит контроль общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, проведение УЗИ брюшной полости и ФЭГДС.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ – атриовентрикулярное кольцо

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АР – антирефлюксный клапан

БА – Билиарная атрезия

ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ЖВП – желчевыводящие пути

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛЖ – левый желудочек

ЛК – лапароскопическая портоэнтеростомия

МК-портоэнтеростомия из минидоступа

НЖВП – наружные желчевыводящие протоки

НП – нативная печень

ОК – открытая операция Касаи

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЖ – правый желудочек

ПКТ – прокальцитонин

ПТИ – протромбиновый индекс

РФП – радиофармпрепарат

СКН – спаечная кишечная непроходимость

ТП – трансплантация печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

УИ – ударный индекс

ФВ – фракция выброса

ФУ – фракция укорочения

ФЭГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХС – холестерин

ХЭ – холинэстераза

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭХО-КГ – эхокардиография

СРБ – С-реактивный белок

HLA – главный комплекс гистосовместимости

ICAM-1 – внутриклеточные адгезивные молекулы 1-го типа

TAPSE – экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 248 с.
2. Дегтярева А.В. Атрезия внепеченочных желчных протоков /А.В. Дегтярева// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005 (6). - С. 8-15.
3. Дегтярева А. В. Синдром холестаза у новорожденных детей. Пособие для врачей / А. В. Дегтярева, Ю. Г. Мухина, Д. Н. Дегтярев. - М: "4ТЕ-АРТ", 2011. - 40 с.
4. Ирышкин О. Е. Этиология, патогенез и морфология билиарной атрезии / И. М. Ильинский, О. М. Цирульникова, С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. - т. XIV, № 3. С. 69-76.
5. Мухина Ю. Г. Билиарная атрезия / Ю. Г. Мухина, А. В. Дегтярева, Н. Н. Володин, Е. Л. Туманова, А. Ю. Разумовский, М. Б. Албегова // М.: "4 ЕТ АРТ", 2007. С. 40 стр.
6. Пури П. Атлас детской оперативной хирургии / Под ред. П. Пури, М. Гольварта ; пер. с англ. ; под общ. ред. проф. Т. К. Немиловой. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 648 с.
7. Пыков М. И. Ультразвуковая диагностика билиарной атрезии с использованием симптома треугольного рубца (обзор литературы и клинические наблюдения) / М. И. Пыков, Е. А. Титова, А. В. Дегтярева, А. И. Гуревич // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. - Т. 6. С. 102-111.

8. Разумовский А.Ю. Лапароскопические операции при билиарной атрезии / А.Ю. Разумовский, А. В. Дегтярева, Н. В. Куликова, Н. Г. Ускова // Детская хирургия – 2013. - № 3. – С. 54-58.
9. Разумовский А. Ю. Эндоскопическая хирургия в педиатрии : руководство для врачей / А. Ю. Разумовский, А. Ф. Дронов, А.Н. Смирнов [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 608 с.
10. Степанов А. Э. Результаты лечения детей с билиарной атрезией / А. Э. Степанов, Ю. В. Аверьянова, К. Г. Васильев, С. П. Макаров, К. Ю. Ашманов // МАТЕРИАЛЫ ЗАСЕДАНИЙ ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ г. МОСКВЫ Российский Вестник. – 2014. т. IV, № 5, С. 125-130.
11. Титова, Е.А. Ультразвуковая диагностика билиарной атрезии у детей. Литературный обзор [Электронный ресурс] / Е.А. Титова// Вестник РНЦРР. 2010 (10). Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ultrazvukovaya-diagnostika-biliarnoy-atrezii-u-detey-literaturnyy-obzor>
12. Ускова, Н.Г. Лапароскопические операции при пороках развития желчевыводящих путей у детей: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.19; 14.01.08/ Ускова Наталья Геннадьевна. – М., 2014. – 99 с.
13. Цирюльникова О.М. Трансплантация печени / О.М. Цирюльникова, С.В. Готье// Н. А. Мухин, Ред., Москва: Проект "МЫ", 2004. - С. 237-244.
14. Шерлок Ш. Заболевания печени и жёлчных путей: Практич. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухиной. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
15. Шифф Ю. Р. Введение в гепатологию / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Сорелл, У. С. Мэддрей; пер. с англ. под ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова, М. В. Маевской. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 704 с.

16. Шифф Ю. Р. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Сорелл, У. С. Мэддрей ; пер. с англ. под ред. В. Т. Ивашкина, С. В. Готье, Я. Г. Мойсюка, М. В. Маевской. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 592 с.
17. Abramson S. J. The infant with possible biliary atresia: evaluation by ultrasound and nuclear medicine / S. J. Abramson // *Pediatr Radiol.* – 1982. № 12. P. 1-5.
18. Alatas F.S. Prophylactic Antibiotics to Prevent Cholangitis in Children with Biliary Atresia After Kasai Portoenterostomy: A Meta-Analysis. / F.S. Alatas, G. Lazarus, M.C. Junaidi, H. Oswari // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2023. – 77 (5). P.648-654.
19. Altman R. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers / R. Altman, J. Lilly, J. Greenfeld, A. Weinberg, K. van Leeuwen, L. Flanigan // *Ann Surg.* – 1997. - Vol. 226, № 3. P. 348-353.
20. Ando H. A new hepatic portoenterostomy with division of the ligamentum venosum for treatment of biliary atresia: a preliminary report / H. Ando, T. Seo, F. Ito // *Pediatric Surgery.* – 1997. - Vol. 32. P. 1552-1554.
21. Arshad A. Population-based screening methods in biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. / A. Arshad, J. Gardiner, C. Ho, P. Rees, K. Chadda, A. Baker, A. G. Sutcliffe // *Arch Dis Child.* – 2023. – 108 (6). P. 468-473.
22. Azarow K. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy? / K. Azarow, M. Philips, A. Sandler, I. Hagerstrand, R. Superina // *J Pediatr Surg.* – 1997. - Vol. 32, № 2. P. 172-174.
23. Balistreri W. F. Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium / W. F. Balistreri, R. Grand, J. H. Hoofnagle // *Hepatology.* – 1996. - № 23. P. 1682-1692.

24. Ben-Ami M. Prenatal diagnosis of extrahepatic biliary duct atresia / M. Ben-Ami, Y. Perlitz, S. Shalev, I. Shajrawi, F. Muller // Prenatal Diagnosis. – 2002. - Vol. 22, № 7. P. 583 - 585.
25. Bu L. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy / L. Bu, H. Chen, C. Chang, Y. Ni, H. Hsu, H. Lai, W. Hsu, M. Chang // J Pediatr Surg. – 2003. Vol. 38, № 4. P. 590-603.
26. Burns J. Principals of Midwifery. Diseases of Women and Children. London: Longman. 1817. P. 601.
27. Cazares J. Laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia: single-center experience and review of literatures / J. Cazares, H. Koga, H. Murakami, H. Nakamura, G. Lane, A. Yamataka // Pediatr Surg Int. – 2017, - 33 (12). P. 1341-1354.
28. Chardot C. Biliary atresia / C. Chardot// Orphanet Journal of Rare Diseases – 2006. - № 1 (28). – P 546-551.
29. Chardot C. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96 / C. Chardot, M. Carton, N. Spire-Bendelac, C. Le Pommelet, J. L. Golmard, B. Auvert // J Hepatology. - 1999. - № 31. P. 1006-1013.
30. Chardot C. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009 / C. Chardot, C. Buet, M. Serinet, J. Golmard, A. Lachaux, B. Roquelaure, F. Gottrand, P. Broue, A. Dabadie, F. Gauthier, E. Jacquemin // J Hepatol. – 2013, - 58 (6). P. 1209-1217.
31. Chardot C. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996 / C. Chardot, M. Carton, N. Spere-Benedelac // Hepatology. – 1999. - № 30. P. 606-611.

32. Chen X. Value of Gamma-glutamyl transpeptidase for diagnosis of biliary atresia by correlation with age / X. Chen, R. Dong, Z. Shen, W. Yan, S. Zheng // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2016. - № 63. P. 370-373.
33. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects / M. Davenport // *Pediatric Surgery.* – 2012, - 3 (21). P. 175-184.
34. Davenport M. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark / M. Davenport, E. Ong, K. Sharif, N. Alizai, P. McClean, N. Hadzic, D. Kelly // *J Pediatric Surgery.* – 2011. Vol 46, № 9. P. 1689-1694.
35. Davenport M. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002) / M. Davenport, J. De Ville de Goyet, M. Stringer, G. Mieli-Vergani, D. Kelly, P. McClean, L. Stritz // *Lancet.* – 2004, - 363 (9418). P. 1354-1357.
36. Dehghani S. M. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis / S. M. Dehghani, M. Haghghat, M. H. Imanieh, B. Geramizadeh // *World J. Gastroenterol.* – 2006. - № 12. P. 5893-5896.
37. Dillon P. Increased expression of intercellular adhesion molecules in biliary atresia / P. Dillon, D. Belchis, T. Tracy // *J Pathol.* - 1994. - № 145. P. 263-267.
38. Ernest van Heurn L. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors / L. Ernest van Heurn, H. Saing, P. Tam // *J Pediatr.* – 2003. - Vol. 142, № 5. P. 566-571.
39. Esteves E. Laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia / E. Esteves, E. Clemente Neto, M. Ottaiano Neto, J. Devanir, R. Jr Esteves Pereira // *Pediatr Surg Int.* - 2002, 18 (8). - P. 737-740.

40. Goodhue C. Newborn screening for biliary atresia in the United States / C. Goodhue, M. Fenlon, K. S. Wang // *Pediatric Surgery International*. – 2017. Vol. 33, № 12. P. 1315-1318.
41. Gu Y. H. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan / Y. H. Gu, K. Yokoyama, K. Mizuta, T. Tsuchoka, T. Kudo, H. Sasaki, M. Nio, J. Tang, T. Ohkudo, A. Matsui // *J Pediatr*. – 2015. - Vol. 166, № 4. P. 897-902.
42. Harda K. Sclerosing and obstructive cholangiopathy in biliary atresia: mechanisms and association with biliary innate immunity / K. Harda // *Pediatric Surgery*. – 2017. - Vol. 33 (12). P. 1243-1248.
43. Hashimoto T. A modification of hepatic portoenterostomy (Kasai operation) for biliary atresia / T. Hashimoto, Y. Otobe, Y. Shimizu Y // *J Am Coll Surg*. – 1997. Vol – 185. P. 548-553.
44. Hayashida M. Parameters that help to differentiate biliary atresia from other diseases / M. Hayashida, T. Matsuura, Y. Kinoshita, G. Esumi, K. Yoshimaru, Y. Yanagi, Y. Takashashi, T. Taguchi // *Pediatrics International*/ - 2017. - Vol. 59, № 12. P. 1261-1265.
45. Hong R. Five-year Survival and Prognostic Factors after Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia / R. Hong, E. Jung, Y. Kang, S. O. Choi, W. H. Park // *J Korean Surg Soc*. – 2010. - Vol. - 79, № 5. P. 405-410.
46. Hoshino E. Age at surgery and native liver survival in biliary atresia: a systematic review and meta-analysis. / E. Hoshino, Y. Muto, K. Sakai, N. Shimohata, K.Y. Urayama, M. Suzuki // *Eur J Pediatr*. – 2023. – 182 (6). P. 2693-2704.
47. Houwen R. H. Time-space distribuytion of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany / R. H. Houwen, I. Kerremans, H. A. Van

Steensel-Moll, L. K. Van Romunde, C. M. Bijleveld, P. Schweizer // *Z. Kinderchir.* – 1988. №43. P. 68-71.

48. Hyams J. S. Discordance for biliary atresia in two sets of monozygotic twins / J. S. Hyams, J. H. Glaser, A. M. Leichtur, R. Matsci // *J Pediatrics.* – 1985. - Vol. 107, № 3. P. 420-422.

49. Ihn K. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for biliary atresia / K. Ihn, I. Ho, E. Chang, S. Han // *J Pediatr Surg.* – 2018. – Vol. 53, № 3. P. 461-467.

50. Jamil O.K. Improved Kasai Hepatportoenterostomy Outcomes After Implementation of a Dedicated Biliary Atresia Team. / O. K. Jamil, K. Shanmugarajah, R.K. Azzam, M.B. Slidell // *Am Surg.* – 2023. – 89 (12). P. 6270-6272.

51. Kasai M. A new operation for “non-correctable” biliary atresia: hepatic portoenterostomy /M. Kasai, S. Suzuki// *Shujyutsu.* – 1959. - № 13. – P. 733-739.

52. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic portoenterostomy and its modification / M. Kasai // *Prog Pediatric Surg.* – 1974. - № 6. P. 5-52.

53. Kelay A. Long-term outlook in biliary atresia / A. Kelay, M. Davenport // *Semin Pediatr Surg.* 2017. – 5 (26). P. 295-300.

54. Kobayashi H. Hepatic overexpression of MHS class II antigens and macrophage associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis / H. Kobayashi, P. Puri, D. S. O`Brain, // *J Ped Surg.* – 1997. - № 32. P. 590-593.

55. Lai H. S. Long-term prognosis and factors affecting atresia from experience over a 25 yaer period / H. S. Lai, W. J. Chen, C. C. Chen // *Chang. Gung. Med. J.* – 2006. - № 29. P. 234-239.

56. Lal B.B. Appropriate Treatment of Cholangitis Can Prevent Successful Kasai Portoenterostomy Progressing to Liver Transplantation. / B.B. Lal, S. Verma, V. Sood, R. Khanna, S. Alam // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2023. – 77 (5). P. 70.

57. Lee J. Cholangitis in children with biliary atresia: health-care resource utilisation / J. Lee, L. Lim, S. Quak, K. Pradhakaran, M. Aw // *J Paediatr Child Health.* – 2014. - Vol. 50, № 3. P. 196-201.

58. Li Z. Learning curve analysis of laparoscopic kasai portoenterostomy / Z. Li, Y. Ye, Z. Wu, B. Wang // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2017. Vol. - 27, № 9. P. 979-982.

59. Liu F. The outcome of Kasai portoenterostomy after day 70 of life. / F. Liu, F. Yeung, P. Chung // *Front Pediatr.* – 2022. – 10:1015806. doi: 10.3389/fped.2022.1015806.

60. Liu M. Biliary atresia in Vietnam: Management and the burden of disease / M. Liu, T. Huong, X. Hoang, L. Doan, S. Trinh, H. Anh Nguyen, H. Thanh Le, A. Holterman // *Surgery.* – 2017. - Vol. 161, № 2. P. 533-537.

61. Luo Y. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia» / Y. Luo, S. Zheng // *World J Pediatr.* – 2008. - Vol. 4, № 1. P. 14-19.

62. Lykavieris P. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver / P. Lykavieris, C. Chardot, M. Sokhn, F. Gathier, J. Valayer, O. Bernard // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, № 2. P. 366-371.

63. Madadi-Sanjani O. Minimally Invasive Hepatobiliary Surgery / O. Madadi-Sanjani, C. Petersen, B. Ure // *Clin Perinatol.* – 2017. -№ 44(4). - P 805-818.

64. Martinez-Ferro M. Laparoscopic treatment of biliary atresia and choledochal cyst / M. Martinez-Ferro, E. Esteves, P. Laje. // *Semin Pediatr Surg.* – 2005, 14 (4). – P. 206 - 215.
65. Matcovici M. What Makes A "Successful" Kasai Portoenterostomy "Unsuccessful"? / M. Matcovici, I. Stoica, K. Smith, M. Davenport // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2023. – 76 (1). P. 66-71.
66. Mazziotti M. V. Anomalous development of the hepatobiliary system in the Inv mouse / M. V. Mazziotti, L. K. Willis, R. O. Heuckeroth // *Hepatology.* – 1999. - № 30. P. 372-378.
67. McKiernan P. J. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland / P. J. McKiernan, A. J. Baker, D. A. Kelly // *Lancet.* – 2000. - № 355. P. 25-29.
68. Morel B. Prenatal ultrasound diagnosis of cystic biliary atresia / B. Morel, K. Kolanska, F. Dhombres, J. M. Jouannic, S. Franchi-Abella, H. Ducou Le Pointe, C. Garel // *Clinical Case Report.* – 2015. - Vol. 3, № 12. P. 1050-1051.
69. Muller F. Amniotic fluid GGT and congenital extrahepatic biliary damage / F. Muller, F. Gauthier, J. Laurent, M. Schmitt, J. Boue // *Lancet.* – 1991. № 337 (8735). P. 232-233.
70. Mushtaq I. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry / I. Mushtaq, S. Logan, M. Morris // *BMJ.* – 1999. - № 319. P. 471-477.
71. Nakamura H. Comprehensive assessment of prognosis after laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia / H. Nakamura, H. Koga, J. Cazares, T. Okazaki, G. J. Lane, G. Miyano, M. Okawada, T. Doi, M. Urao, A. Yamataka // *Pediatr Surg Int.* – 2016. - Vol. 32, № 2. P. 109-112.
72. Nakamura H. Does the level of transection of the biliary remnant affect outcome after laparoscopic kasai portoenterostomy for biliary atresia? / H.

Nakamura, H. Koga, G. Miyano, T. Doi, A. Yamataka // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2017. – 27 (7). P.744-747.

73. Nio M. Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia / M. Nio, M. Wada, H. Sasaki, H. Tanaka, A. Okamura // *J Pediatr Surg.* – 2012. - Vol. 47, № 12. P. 2179-2183.

74. Obayashi J. Prognostic factors indicating survival with native liver after Kasai procedure for biliary atresia / J. Obayashi, K. Kawaguchi, S. Manabe, H. Nagae, M. Wakisaka, J. Koliike, M. Takagi, H. Kitagawa // *Pediatr Surg Int.* – 2017. - Vol. 33, № 10. P. 1047-1052.

75. Oetzmänn von Sochaczewski C. Laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia / C. Oetzmänn von Sochaczewski, C. Petersen, B. M. Ure et al. // *J. Laparoscopic. Adv. Surg.* - 2012, - №22. P. 408-411.

76. Omar H. 26-Year-Old Survivor of Kasai Procedure With Native Liver / H. Omar, S. Siglin, T. Laurie, H. Kavin // *ACG Case Report Journal.* – 2016. - Vol. 3 (3). P. 221-223.

77. Ost M. C. Pneumoperitoneum with carbon dioxide inhibits macrophage tumor necrosis factor- α secretion: source of transitional-cell carcinoma port-site metastasis, with prophylactic irrigation strategies to decrease laparoscopic oncologic risks / M. C. Ost, K. P. Patel, A. R. Rastinehad, P. Y. Chu, A. E. Anderson, A. D. Smith, B. R. Lee // *J Endourol.* – 2008. - № 22 (1). P. 105-112.

78. Pakarinen M. P. Surgery of biliary atresia / M. P. Pakarinen, R. J. Rintala // *Scand. J. Surg.* – 2011. - № 100. P. 49-53.

79. Park W. H. Electron microscopic study of the liver with biliary atresia and neonatal hepatitis / W. H. Park, S. P. Kim, S. O. Choie, H. J. Lee, K. Y. Kwon // *J Pediatr Surg.* – 1996. - № 31. P. 367-374.

80. Rendon-Macias M. E. Improvement in accuracy of gamma-glutamyl transferase for differential diagnosis of biliary atresia by correlation with age / M. E. Rendon-Macias, M. A. Villasis-Keever, G. Castaneda-Mucirio, A. M. Sandoval-Mex // *Turk J Pediatr.* – 2010. - № 50. P. 253-259.

81. Rosai J. *Surgical Pathology*, 9th ed. / Edited by Juan Rosai // St. Louis, MO: Mosby. – 2004. 3080 p.

82. Sadiq H. Long-term clinical and socioeconomic outcomes of children with biliary atresia. / H. Sadiq, C. Lloyd, J. Hodson, M. Trapero Marugan, J. Ferguson, K. Sharif, D.F. Mirza, G. Hirschfield, D. Kelly // *JGH Open.* – 2023. – 7 (12). P. 841-847.

83. Sasaki H. Current management of long-term survivors of biliary atresia: over 40 years of experience in a single center and review of the literature / H. Sasaki, H. Tanaka, M. Nio // *Pediatr Surg Int.* – 2017. – Vol. - 33, № 12. P. 1327-1333.

84. Schoen B. The Kasai portoenterostomy: when is it too late? / B. Schoen, H. Lee, K. Sullivan, R. Rickerts // *J Pediatr Surg.* – 2001. - № 36 (1). P. 97-99.

85. Schreiber R. A. Experimental rejection injury of extrahepatic bile ducts mimics biliary atresia / R. A. Schreiber, T. Maganato, P. K. Donahoe // *Gastroenterology.* – 1992. - №102. P. 924-930.

86. Selvalingam S. Jaundice clearance and cholangitis in the first year following portoenterostomy for biliary atresia / S. Selvalingam, M. Mahmud, C. Thambidorai, Z. Zakaria, N. Mohan, I. Sheila, M. Sheila // *Med J Malaysia.* – 2002. – Vol. 57, № 1. P. 92-96.

87. Serinet M. O. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening / M. O.

Serinet, B. E. Wildhaber, P. Broue, A. Lachaux, J. Sarles, E. Jacquoemin, F. Gauthier, C. Chardot // *Pediatrics*. – 2009. - № 123. P. 1280-1286.

88. Sharma S. Surgical modifications, additions, and alternatives to Kasai hepato-portoenterostomy to improve the outcome in biliary atresia / S. Sharma, D. Gupta // *Pediatr Surg Int*. – 2017. – Vol. 33, № 12. P. 1275-1282.

89. Shen O. Prenatal diagnosis of biliary atresia: A case series / O. Shen, H. Y. Sela, H. Nagar, R. Rabinowitz, E. Jacobovich, D. Chen, E. Granot // *Early Human Development*. – 2017. - № 111. P. 16-19.

90. Shinkai M. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital / M. Shinkai, Y. Ohhama, H. Take, N. Kitagawa, H. Kudo, K. Mochizuki, T. Hatata // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2009. - Vol. 48, № 4. P. 443-450.

91. Silviera T. R. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia / T. R. Silviera, F. M. Salzano, P. T. Donaldson // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 1993. - №16. P. 114-117.

92. Sookpotarom P. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience from one institution / P. Sookpotarom, P. Vejchapipat, S. Chittmitrapap, V. Chongstrisawat, B. Chandrakamol, Y. Poovorawan // *Asian J Surg*. – 2006. – Vol. 29, № 3. P. 188-192.

93. Sun S. Analysis of clinical parameters that contribute to the misdiagnosis of biliary atresia / S. Sun, G. Chen, S. Zheng, X. Xiao, M. Xu, H. Yu, R. Dong // *J Pediatr Surg*. – 2013. - № 48. P. 1490-1494.

94. Suzuki T. Evaluating patients outcome post Kasai operation: a 19-year experience with modification of the hepatic portoenterostomy and applying a novel steroid therapy regiment / T. Suzuki, T. Hashimoto, S. Kondo, Y. Sato, M. H. Hussein // *Pediatric Surgery Int*. – 2010. – Vol. – 26. P. 825-830.

95. Tan Kendrick A. P. Biliary atresia: making the diagnosis by the gallbladder ghost triad / A. P. Tan Kendrick, K. B. Phua, B. C. Ooi, C. E. Tan // *Pediatr Radiol.* – 2003. - Vol. 4, № 33. P. 311-315.

96. Tang K. S. Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia / K. S. Tang, Y. H. Huang, C. Y. Lai, C. H. Wu, S. M. Wang, K. P. Hwang, F. C. Huang, M. M. Tiao // *Acta Paediatr Taiwan.* – 2007. - Vol. 48, № 4. P. 196-200.

97. Vries W. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patient diagnosed between 1987 and 2008 / W. Vries, Z. J. Langen, H. Groen et al. // *J. Pediatr.* – 2012. - № 160. P. 638-644.

98. Wada M. Experience of treating biliary atresia with three types of portoenterostomy at a single institution: extended, Modified Kasai, and laparoscopic modified Kasai / M. Wada, H. Nakamura, H. Koga, G. Miyani, G. J. Lane, T. Okazaki, M. Urao, H. Murakami, M. Kasahara, S. Sakamoto, Y. Ishizaki, S. Kawasaki, A. Yanataka // *Pediatric Surgery Int.* – 2014. - Vol 30. P. 863-870.

99. Wang B. The experience and technique in laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia / B. Wang, Q. Feng, X. Ye, S. Zeng // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2014. – Vol. 24, № 5. P. 350-353.

100. Wang L. Early differential diagnosis methods of biliary atresia: a meta-analysis / L. Wang, Y. Yang, Y. Chen, J. Zhan // *Pediatric Surgery International.* – 2018. - Vol. 34, № 4. P. 363-380.

101. Zhang M. Robotic-assisted Kasai portoenterostomy for biliary atresia. / M. Zhang, G. Cao, X. Li, X. Zhang, Y. Li, S. Chi, L. Rong, S. T. Tang // *Surg Endosc.* – 2023. – 37(5). P. 3540-3547.