

На правах рукописи

Ратников Сергей Александрович

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С БИЛИАРНОЙ
АТРЕЗИЕЙ**

3.1.11. Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН,
Доктор медицинских наук, профессор

Разумовский Александр Юрьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Поддубный Игорь Витальевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующий кафедрой детской хирургии лечебного факультета. г. Москва.

Доктор медицинских наук, доцент

Караева Светлана Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующая кафедрой детской хирургии. г. Санкт-Петербург.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского"

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.10 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь Диссертационного совета
Доктор медицинских наук



Ануров Михаил Владимирович

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Пороки развития желчевыводящих путей (ЖВП) составляют от 6 до 8% всех врожденных пороков развития у детей (Дегтярева А.В. и соавт., 2005). Клиническое значение для хирургов имеют пороки, проявляющиеся симптомами внепеченочного холестаза, так как именно они, в той или иной степени, поддаются хирургической коррекции (Разумовский А.Ю. и соавт., 2016; Шерлок Ш. и соавт. 1999; Шифф Ю.Р. и соавт. 2011; Chardot C. et. al., 1999). В преобладающем большинстве случаев внепеченочный холестаз у новорожденных и детей грудного возраста вызывается билиарной атрезией (БА), которая требует хирургической коррекции.

Лечение БА только хирургическое. Суть операции Касаи заключается в создании адекватного пути оттока желчи в тонкую кишку путем формирования петли по Ру и создании билиодигестивного анастомоза (Kasai M. et. al., 1959).

По данной проблеме в литературе встречаются сообщения трансплантологов, которые против выполнения операции Касаи (Готье С.В. и соавт., 2008; Цирюльникова О.М., и соавт., 2004; Madadi-Sanjani et. al., 2017), это связано с техническими трудностями выполнения операции Касаи и низкой продолжительностью жизни с нативной печенью. В то же время ряд авторов высказываются в пользу выполнения операции Касаи, поскольку в их наблюдениях продолжительность жизни с нативной печенью в течение 5-ти лет составляет от 33 до 78% (Chardot C. et. al., 2006; Davenport M. 2012; Esteves E. et. al., 2002). Максимальный срок наблюдения пациента с нативной печенью с билиарной атрезией после операции Касаи составляет 61 год (Davenport M. et. al., 2011; Sadiq H. et. al., 2023).

В настоящий момент в мировой литературе ведутся активные дискуссии о том, каким образом выполнять операцию Касаи (Разумовский А.Ю. и соавт. 2016; Ускова Н.Г. 2014; Cazares J. et. al., 2017). В связи с развитием эндоскопической хирургии в детской практике, операции по коррекции пороков НЖВП стали выполнять лапароскопическим способом. Впервые лапароскопический портоэнтероанастомоз выполнил Esteves E. в 2002 году (Esteves E. et. al., 2002). Данная операция имела неоспоримые преимущества по сравнению с открытой операцией Касаи, поскольку лапароскопическая методика позволяет выполнить операцию Касаи менее травматично и обладает отличным косметическим результатом (Разумовский А.Ю. и соавт. 2016; Esteves E. et. al., 2002; Martinez-Ferro M. et. al., 2005). Но, как и любая методика, лапароскопия обладает и недостатками. Среди них: увеличение времени операции, увеличение времени дренирования брюшной полости (Разумовский А.Ю. и соавт. 2016; Ускова Н.Г. 2014). 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, что приводит к увеличению времени этапа гепатэктомии при последующей трансплантации печени (Готье С.В. и соавт., 2008; Madadi-Sanjani et. al., 2017). В то же время, при выполнении трансплантации печени после операции Касаи лапароскопическим способом гепатэктомия выполняется быстрее и возможно использование ранее сформированной петли по Ру (Ускова Н.Г. 2014).

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 эффективна ли данная операция 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 с билиарной атрезией.
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 алгоритм 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.

Практическая ценность

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 миниинвазивных методов позволяет уменьшить травматизм выполняемых операций, сократить продолжительность пребывания ребенка в стационаре, сократить пребывание ребенка в отделении 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 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, оценки отдаленных результатов и оценки 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 операция 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 проведённых исследований диссертационной работы внедрены в практическую деятельность хирургического торакального отделения ГБУЗ г. Москвы Детской городской клинической больницы имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы; хирургическое торакальное отделение и хирургическое отделение 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.

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 участие (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 3 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

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.

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 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 минидоступа выполняется с июля 2016 года по настоящее время.

Портоэнтеростомия из минидоступа

Портоэнтеростомия из минидоступа выполняется в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова с 2016 года.

Данная технология подразумевает под собой использование современного увеличительного оптического оборудования, микрохирургических инструментов, плоских зеркал и мощный налобный LED осветитель (рис. 1, 2). Разрез выполняется в правом подреберье по нижней границе печени, длиной около 2 – 3 см. Затем выполняется диссекция наружных желчных ходов. Диссекцию начинали от желчного пузыря или тяжа, с постепенным переходом на фиброзный конус. При этом используется биполярная 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. 3).



Рисунок 1. Оптическая система с автономным источником света.



Рисунок 2. Микрохирургические инструменты и гибкие зеркала.

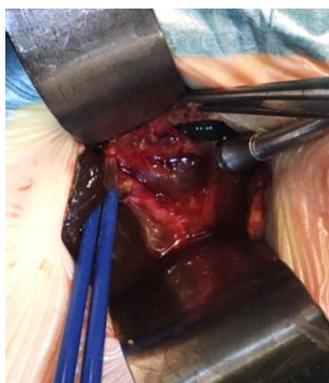


Рисунок 3. Выделенная фиброзная площадка.



Рисунок 4. Сформирована задняя губа портоэнтероанастомоза.

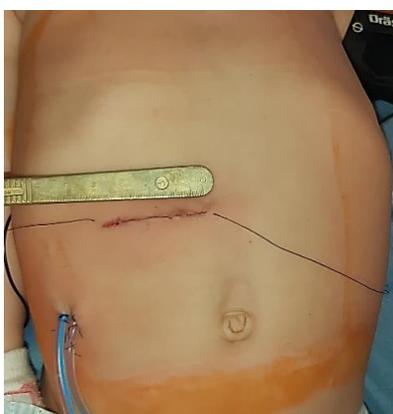


Рисунок 5. Внешний вид ребенка после операции Касаи.

Петлю по Ру формировали традиционным способом. Сформированная петля по Ру проводится через мезоколон и подводится к воротам печени. И формируется портоэнтероанастомоза нитью PDS 4/0 (рис. 4). После этого проводилось дренирование брюшной полости и рана ушивалась (рис.5.)

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

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 были выполнены различные варианты портоэнтеростомии. Катамнестическое наблюдение осуществлялось в КДЦ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова и ФГБУ НМИЦ АГиП имени В.И. Кулакова. Соотношение полов было 1:1. Средний вес детей на момент рождения составил $3200,813 \pm 532,063$ (Минимальный вес составил 1500 гр, а максимальный вес 4200 гр). Средний возраст на момент выполнения операции 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 мини-доступа.

Разделение по группам. Общая характеристика групп

Для сравнения 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 составило 45. В третьей группе портоэнтероанастомоз осуществлен через минидоступ (МК), всего данных операций было выполнено 22.

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

В предоперационном периоде у всех пациентов выявлено повышение биохимических маркеров холестаза и синдрома цитолиза. Статистически значимых отличий не было. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени (сывороточный уровень альбумина, холинэстеразы, холестерина, фибриногена и ПТИ) у всех детей были в пределах референтных значений.

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.

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 различных видов 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 отделении ОРИТ, а также наличие хирургических осложнений.

Оценивалась выживаемость детей с нативной печенью и выживаемость без показаний к трансплантации печени в разные возрастные периоды.

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

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10 (USA) и программы Exel 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.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАЦИИ КАСАИ

Проведя сравнительный анализ трех различных методик формирования портоэнтероанастомоза выявлено, что 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. 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 достоверно не отличалось ($p_{1,2}>0,05$).

В следствие меньшей травматичности и высокой прецизионной методики портоэнтеростомии из мини-доступа мы отметили:

1. Статистически достоверное сокращение времени пребывания ребенка в ОРИТ в 3 группе (рис 6.).
2. Сокращение сроков дренирования брюшной полости (рис. 7)
3. Сокращение сроков разрешение пассажа по желудочно-кишечному тракту (рис. 8)

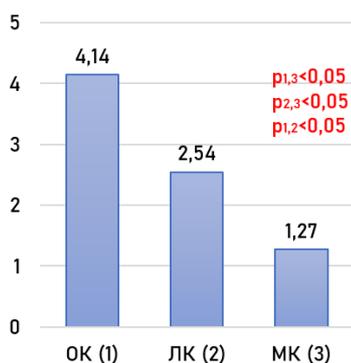


Рисунок 6.
Продолжительность пребывания пациента в ОРИТ после оперативного лечения.

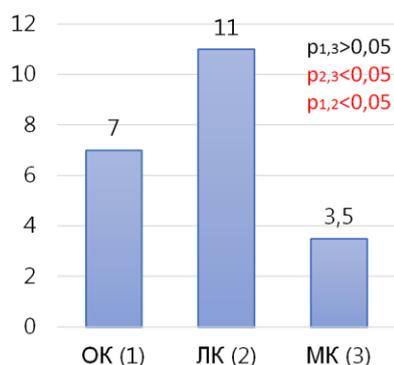


Рисунок 7.
Продолжительность дренирования брюшной полости.

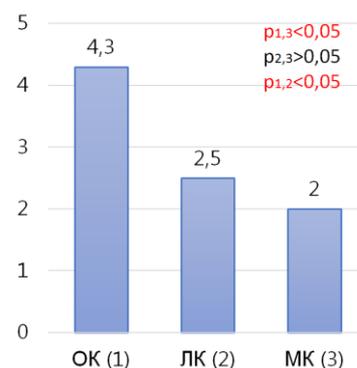


Рисунок 8. Срок появления пассажа по ЖКТ.

При этом, эффективность портоэнтероанастомоза не зависела от способа его формирования (таб. 1).

На 14 послеоперационные сутки биохимические маркеры холестаза и синдрома цитолиза у детей представленных групп статистически достоверно не отличались (таб. 2.)

Таблица № 1.

Частота окрашенного стула в послеоперационном периоде

Характер стула	Группа 1 (ОК)	Группа 2 (ЛК)	Группа 3 (МК)	Всего	Критерий Пирсона χ^2 ; р
Окрашенный	75,00 % (18/24)	82,22 % (37/45)	95,45 % (21/22)	83,52% (76/91)	$\chi^2=3,596782$ р=0,16557
Ахоличный	25,00% (6/24)	17,78 % (8/45)	4,55 % (1/22)	16,48% (15/91)	

Таблица № 2.

Биохимические показатели детей на 14 п/о сутки.

	Группа 1. (ОК)	Группа 2. (ЛК)	Группа 3. (МК)	р, дисперсионн ый анализ ANOVA
Альбумин, г/л	42,2±4,67	37,02±4,7	36,32±4,3	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Холинэстераз а, 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	$p_{1,3}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$

У всех детей, независимо от типа выполненной операции, на 14 п/о сутки отмечалось достоверное снижение фракций билирубина (Рисунок 9).

Продолжительность госпитализации в 3 группе была минимальной, но статистической значимости не отмечалось. В первой группе составила 23±8,02 суток, во второй группе - 27,19±12,96, в третьей группе - 21,42±13,04 ($p_{1,3}>0,05$, $p_{1,2}>0,05$, $p_{2,3}>0,05$).

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 двоих детей перфорация тонкой и толстой кишки. Данные осложнения потребовали повторного оперативного лечения.

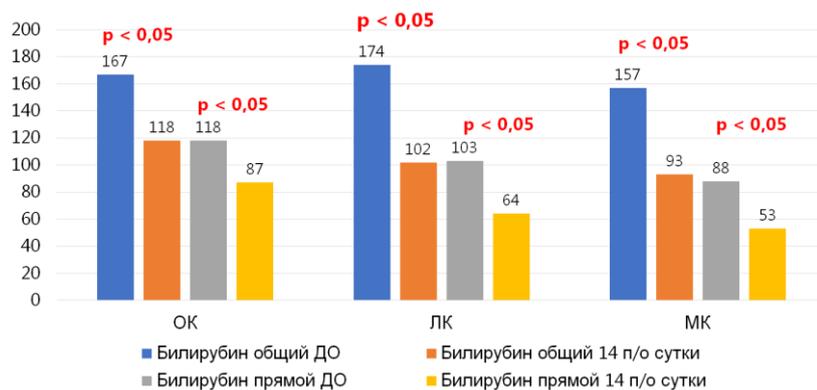


Рисунок 9. Темп снижения билирубина в зависимости от типа операции.

Продолжительность жизни детей с нативной печенью в течение года составила: в первой группе – 85,3%, во второй группе – 73,4%, в третьей группе – 86,4% (рис. 10). При сравнении отдаленных результатов кумулятивной кривой статистически достоверных отличий выявлено не было, 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 продолжительность жизни детей с нативной печенью после операции Касаи (Рис. 11). Продолжительность жизни с нативной печенью в течение года составила 82,7%; в течение двух лет- 57,7 %.

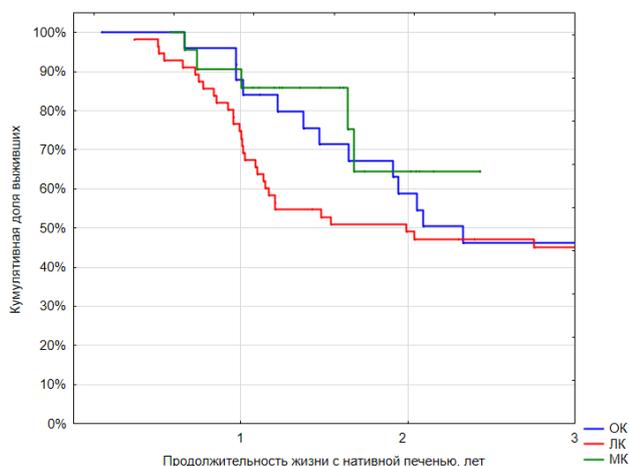


Рисунок 10. Продолжительность жизни с НП в зависимости от типа операции (кривая Каплана-Мейра).

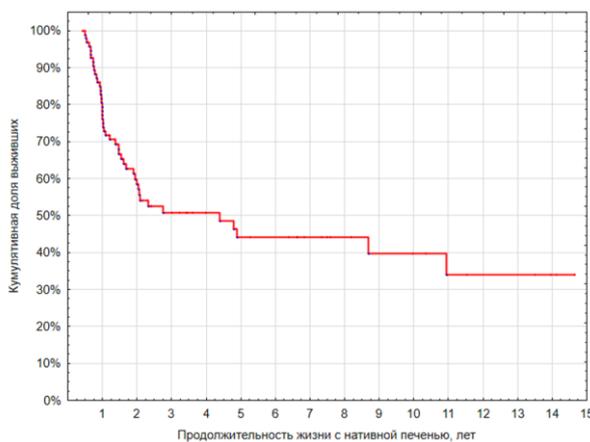


Рисунок 11. Общая продолжительность жизни с НП после выполненной операции Касаи (кривая Каплана-Мейра).

Таким образом, 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.

ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО И ПОЗДНЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КАСАИ

Для оценки послеоперационного периода после операции Касаи было проанализировано 120 пациентов. Срок катамнеза составил 15 лет.

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. В последующем у данных детей развился 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.

У 106 детей (88,3%) с эффективной операцией Касаи окрашенный стул появлялся в среднем на $4,36 \pm 4,32$ сутки. В период стационарного пребывания у 80 детей (75,47%) интенсивность желтухи уменьшилась, а у 26 детей (24,5%) желтуха была купирована полностью.

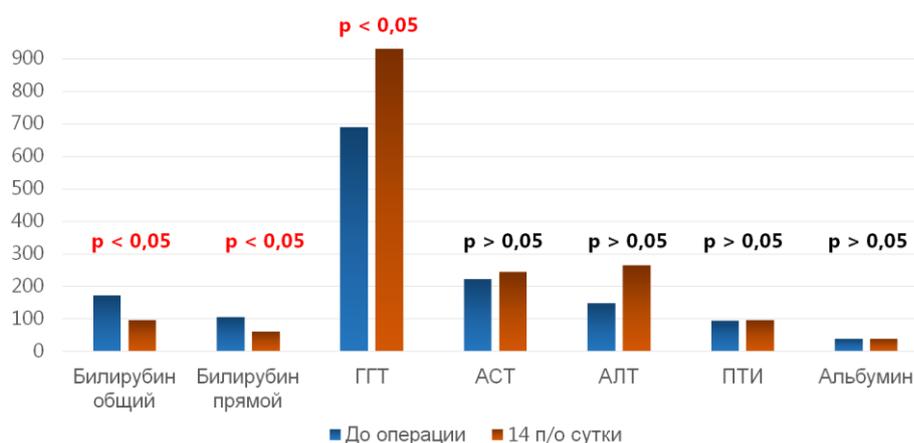


Рисунок 12. Динамика лабораторных показателей крови у детей с эффективной хирургической коррекцией БА до и после операции Касаи, n=106.

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%), у 4-х детей (3,77%) показатели общего и прямого билирубина достигли нормы, что являлось статистически значимым. У 98 пациентов (92,5%) в послеоперационном периоде ГГТ повышался статистически значимо, несмотря на снижение уровня билирубина, появление окрашенного стула и уменьшения желтухи. Активность трансаминаз у большинства детей (92,5%) в раннем послеоперационном периоде повысилась незначительно, что не имело статистической значимости (рис. 12). Повышение активности ферментов (ГГТ, АЛТ, АСТ) в послеоперационном периоде, как правило, носит транзиторный характер, и не является прогностически неблагоприятным фактором.

Показатели синтетической функции печени (альбумин, фибриноген и холинэстераза) у всех пациентов оставались в пределах нормы и статистически значимых отличий мы не выявили.

При УЗИ исследовании размеры печени и селезенки в раннем послеоперационном периоде статистически достоверно 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.

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.

Динамика изменения биохимических показателей у детей с билиарной атрезии после портоэнтеростомии

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 3. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени, были в пределах нормы.

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 $10,68 \pm 5,13$ мкмоль/л. У 66-ти детей средний уровень билирубина составил $119 \pm 112,9$ мкмоль/л и был ниже по сравнению с первоначальным уровнем до операции Касаи. В дальнейшем, к возрасту 2-3 лет отмечалась нормализация билирубина у всех детей с эффективной операцией.

Гамма-глутамилтрансфераза в большинстве случаев наоборот повышалась в послеоперационном периоде, в то время как мы отмечали достоверно значимое снижение общих фракций билирубина. Активность ГГТ у 86 % детей нормализовалась к 3 годам, средний уровень составил $125,1 \pm 85,58$ ЕД/мл.

Активность АСТ была выше нормы у всех детей, среднее значение составило $105,17 \pm 59,2$ ЕД/л. Нормализацию трансаминаз к 4-м годам мы наблюдали у 65%. Однако, у 14% детей наблюдалось умеренное повышение активности данных показателей, а повышение АЛТ/АСТ сохранялось в течение 3-5 и более лет после операции Касаи.

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

Показатели	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]

Холангиты

В раннем послеоперационном периоде в 45,5% случаев встречается развитие холангита, которое в большинстве случаев удавалось купировать при введении парентеральных антибактериальных препаратов. При этом отмечается следующая тенденция, что с повышением возраста ребенка снижается частота встречаемости холангитов, так в возрастной группе от 3-х до 5-ти лет частота холангитов наблюдается в 17,65 % случаев. При этом, пяти детям в связи с рецидивирующими холангитами, не поддающимся консервативной терапии 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. (рис 13).

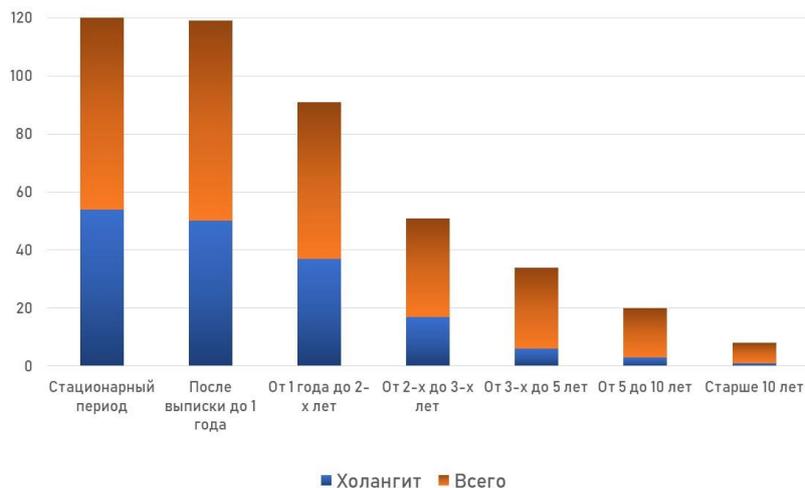


Рисунок 13. Частота холангитов после операции Касаи.

Портальная гипертензия

Различные проявления портальной гипертензии так же 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 чаще встречаются 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 (рис. 14).

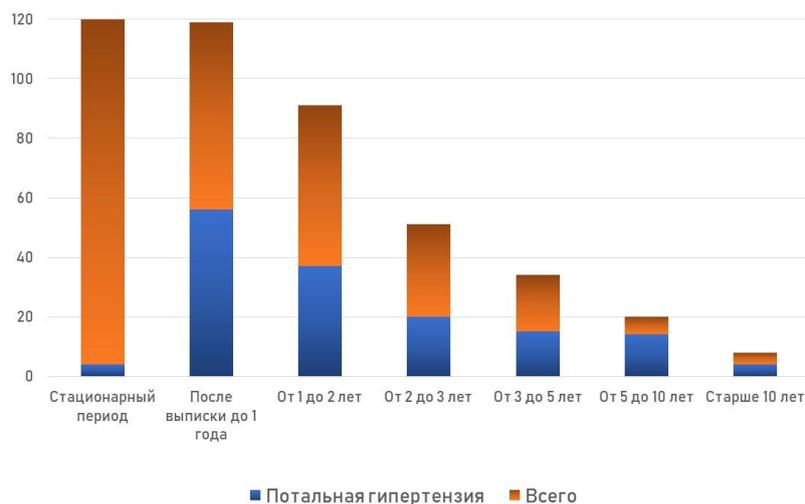


Рисунок 14. Частота портальной гипертензии после операции Касаи.

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 расширенному внутрипеченочному протоку 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 транзитное расширение внутрипеченочных 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.

Катамнестическое наблюдение пациентов.

Таблица 4

Рекомендации по плановому катамнестическому 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

В связи с вышеописанными вариантами течения билиарной атрезии в послеоперационном периоде рекомендуется. Регулярный контроль общего анализа крови и биохимического анализа крови в возрасте 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 3 месяца – 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. При ухудшении состояния ребенка по показаниям.

С целью оценки состояния внутripеченчных желчных протоков, динамики развития цирроза печени и портальной гипертензии, своевременной профилактики желудочно-кишечных кровотечений из ВРВП детям рекомендуется выполнение ультразвукового исследования органов брюшной полости с доплеровским картированием, и фиброэзофагогастродуоденоскопия частота исследований представлена в таблице 4.

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 внутripеченчных протоков до 30 и 40 мм и частыми рецидивирующими холангитами были выполнены повторные хирургические коррекции, к расширенным внутripеченчным 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 внутripеченчной портальной гипертензии был выполнен сплено-ренальный шунт малого диаметра, который обеспечивал лишь частичный сброс крови из бассейна воротной вены в *v. cava inferior*.

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

Не смотря на сложное течение раннего и позднего послеоперационного периода, сопряженное с развитием холангита, портальной гипертензией у детей, которым выполнена операция Касаи, отмечается хороший прогноз продолжительности жизни с нативной печенью. В нашем исследовании

продолжительность жизни с нативной печенью у детей 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. 15), что свидетельствует о том, что своевременное выполнение операции Касаи является оправданным методом лечения детей с атрезией желчных ходов.

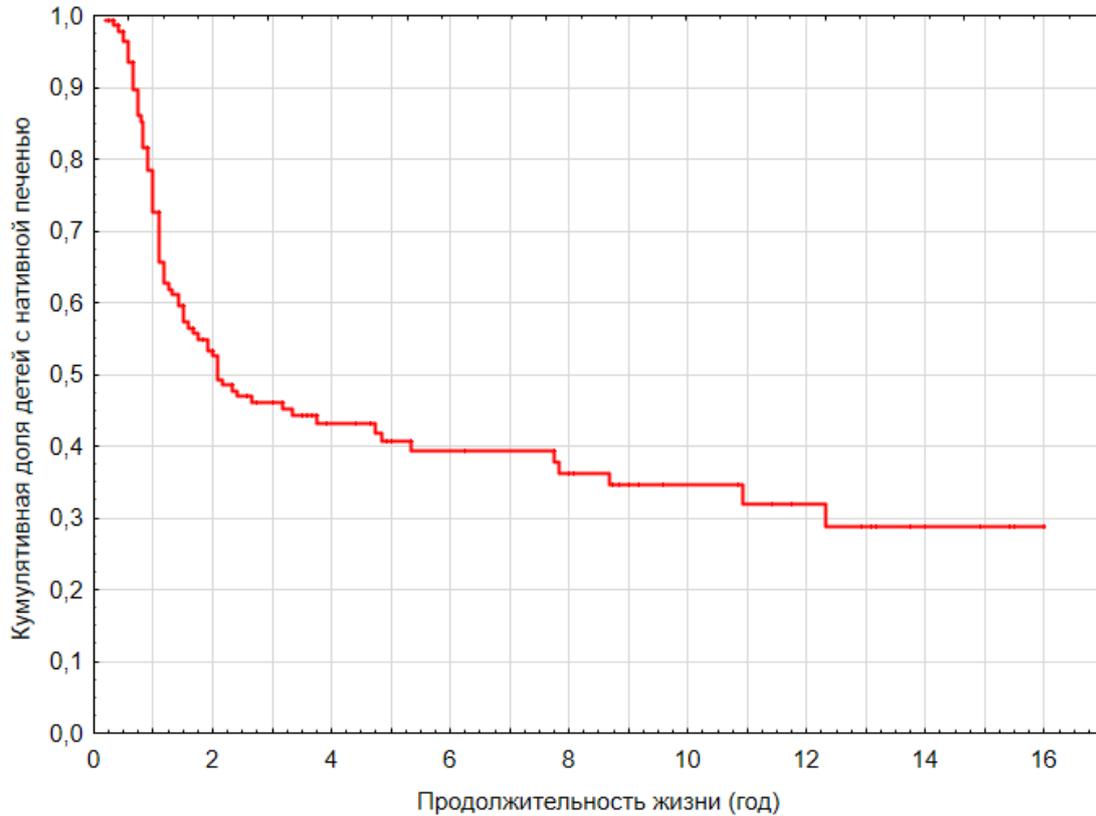


Рисунок 15. Продолжительность жизни детей с нативной печенью кривая Каплана-Мейера.

Таким образом, операция Касаи является эффективной в 88,3% случаев, при этом 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 отмечается в возрасте 2-3 лет.

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. Поскольку при ВРВП мы выполняли склерозирование ВРВП и в некоторых случаях создавался сплено-ренальный 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 проведения 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.

2. Лечение детей с БА должно осуществляться в специализированном многопрофильном медицинском центре.

3. Оптимальным хирургическим доступом при выполнении операции Касаи является минилапоротомия.

4. С целью обеспечения максимальной визуализации зоны фиброзного конуса и среза фиброзной площадки и формирования прецизионного шва с петлей Ру необходимо использование налобного света и увеличительной техники, 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.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Ратников С.А. Мини-доступ при лечении пороков развития желчевыводящих путей у детей / А.Б. Алхасов, А.Ю. Разумовский, А.П. Фисенко, Е.Ю. Дьяконова, С.П. Яцык, А.А. Гусев, А.С. Гурская, Р.Р. Баязитов, М.С. Савельева, Е.А. Романова, Е.И. Комина, С.А. Ратников // *Детская хирургия*. – 2021. – Т. 25. – № S1. – С. 12-12.
2. Ратников С.А. Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией / А.Ю. Разумовский, А.В. Дегтярева, Н.В. Куликова, В.Е. Рачков, С.А. Ратников, Е.А. Филиппова, А.А. Пучкова, М.Б. Албегова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – №1. – С. 46-55.
3. Ратников С.А. Преимущества мини-доступа при выполнении операции Касаи у детей с билиарной атрезией. / А.Ю. Разумовский, А.В. Дегтярева, Н.В. Куликова, С.А. Ратников // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2019. – №3. – С. 48-59.
4. Ратников С.А. Современные подходы к оперативному лечению билиарной атрезии / А.Ю. Разумовский, С.А. Ратников // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. – 2018. Т. 8. – №3. – С. 100-111.
5. Ратников С.А. Хирургия желчных путей у детей / А. Ю. Разумовский, В. Е. Рачков, С. А. Ратников [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 216 с.
6. Ратников С.А. Минидоступ при лечении пороков развития желчевыводящих путей у детей / С.А. Ратников, А.Б. Алхасов, Е.И. Комина, М.С. Савельева, Е.А. Романова // *Российский педиатрический журнал*. – 2021. Т. 24. – № S. – С. 49-50.
7. Ratnikov S. Long-Term Effects of Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia Treatment in Russia. / A. Degtyareva, A. Razumovskiy, N. Kulikova, S. Ratnikov, E. Filippova, E. Gordeeva, M. Albegova, D. Rebrikov, A. Puchkova // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. Vol. 10. – №9. P. 686-699.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ЖВП – желчевыводящие пути
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ЛК – лапароскопическая операция Касаи
МК-операция Касаи из минидоступа
НЖВП – наружные желчевыводящие протоки
НП – нативная печень
ОК – открытая операция Касаи
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКТ – прокальцитонин
ПТИ – протромбиновый индекс
ТП – трансплантация печени
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЭГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия
ХС – холестерин
ХЭ – холинэстераза
ЩФ – щелочная фосфатаза