DOI: 10.15825/1995-1191-2021-4-8-12

АНАЛИЗ ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИЕЙ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

А.В. Сыркина¹, О.М. Цирульников^{1, 2}, И.Е. Пашкова¹, О.В. Силина¹, Е.В. Чеклецова¹, С.Ю. Олешкевич¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Актуальность. Цирроз печени, сформированный в первый год жизни, может повлиять на развитие детей. Трансплантация печени (ТП) – единственный метод радикального лечения декомпенсированного цирроза. При билиарной атрезии цирроз формируется в течение первых месяцев жизни. Длительность цирроза при билиарной атрезии может варьировать в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии (ПЭС) по Касаи до трансплантации печени. Нарушения развития детей с билиарной атрезией показаны в исследованиях как до трансплантации печени, так и после нее. Связь длительности существования цирроза печени с психомоторным развитием детей недооценена. **Цель.** Определить шансы задержки развития у детей в зависимости от времени персистенции цирроза. **Материалы и методы.** В исследование набрано 83 ребенка с билиарной атрезией (47 детей прошли паллиативный этап ПЭС по Касаи, 36 детей – с трансплантацией печени без ПЭС по Касаи). Все дети прошли оценку уровня психомоторного развития до ТП и через 12 месяцев после ТП с помощью шкалы психомоторного развития по Гриффитсу (перевод и адаптация Е.С. Кешишян) для детей до 24 месяцев жизни. Статистический анализ проводился с помощью расчета отношения шансов с 95% доверительным интервалом. **Результаты.** Сравнительный анализ показал, что в подгруппе детей, прошедших портоэнтеростомию по Касаи, время персистенции цирроза печени до трансплантации было на 2,6 месяца больше по сравнению с детьми без ПЭС по Касаи ($p = 0,011$). Шансы задержки развития на этапе подготовки к трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 3,3 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95% ДИ 1,35–8,31). Шансы задержки развития через 12 месяцев после трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 4,4 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95% ДИ 1,54–12,5). **Заключение.** У детей, перенесших трансплантацию печени после паллиативного этапа хирургического лечения, уровень психомоторного развития ниже, чем у детей без паллиативной портоэнтеростомии по Касаи как до, так и через 12 месяцев после трансплантации печени ($p = 0,0018$, $p = 0,01$ соответственно).

Ключевые слова: трансплантация печени, билиарная атрезия, портоэнтеростомия по Касаи, психоневрологическое развитие.

Для корреспонденции: Сыркина Алла Владиславовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (903) 769-16-08. E-mail: AllaSyrk@gmail.com

Corresponding author: Alla Syrkina. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (903) 769-16-08. E-mail: AllaSyrk@gmail.com

ANALYSIS OF THE ODDS RATIO OF DEVELOPMENTAL DELAY IN CHILDREN WITH BILIARY ATRESIA 12 MONTHS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

A.V. Syrkina¹, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, I.E. Pashkova¹, O.V. Silina¹, E.V. Chekletsova¹, S.Yu. Oleshkevich¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Background. Liver cirrhosis occurring before 1 year of age can affect a child's development. Liver transplantation is the only radical treatment for decompensated cirrhosis. In biliary atresia, cirrhosis develops during the first months of life. The duration of cirrhosis in biliary atresia may vary from palliative Kasai portoenterostomy (PE) to liver transplantation. Developmental abnormalities in children with biliary atresia have been shown to occur both before and after liver transplantation. Association between duration of liver cirrhosis and psychomotor development of children has been underestimated. **Objective:** to determine the chances of developmental delay in children depending on the cirrhosis persistence duration. **Materials and methods.** The study enrolled 83 children with biliary atresia (47 children underwent palliative Kasai PE, 36 children with liver transplantation did not undergo Kasai PE). All children had their psychomotor development assessed before PE and 12 months after PE using the Griffiths psychomotor developmental scale (translation and adaptation by E.S. Keshishian) for children up to 24 months of age. Statistical analysis was performed by calculating odds ratios with 95% confidence intervals. **Results.** Comparative analysis showed that in the subgroup of children who underwent Kasai PE, cirrhosis persistence before transplantation was 2.6 months longer than in children without Kasai PE ($p = 0.011$). The odds of developmental delay in preparation for liver transplantation were 3.3 times higher in the subgroup of children who underwent Kasai palliative PE compared to children without palliative (95%, CI 1.35–8.31). The odds of developmental delay 12 months after liver transplantation were 4.4 times higher in the subgroup of children who underwent palliative Kasai PE than in children without the palliative care (95% CI 1.54–12.5). **Conclusion.** Children who underwent liver transplantation after palliative surgical treatment had lower levels of psychomotor development than children without palliative Kasai PE both before and 12 months after liver transplantation ($p = 0.0018$, $p = 0.01$ respectively).

Keywords: liver transplantation, biliary atresia, Kasai portoenterostomy, neuropsychiatric development.

ВВЕДЕНИЕ

Билиарная атрезия – одно из самых частых показаний к трансплантации печени у детей первого года жизни. По данным С.В. Готье (2019), ежегодное число ортотопических трансплантаций печени (ТП) детям в РФ остается стабильным и держится на уровне 110–130 операций в год, что соответствует выявленной потребности населения в данном методе лечения [1]. В 2020 г. в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова было произведено 98 трансплантаций печени детям, их них 85 – родственные. Среди них 45 трансплантаций по поводу цирроза в исходе билиарной атрезии. По опыту НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова показатели одно- и трехлетней выживаемости трансплантата печени составляют 92,1 и 90,9% соответственно [2].

Выживаемость и долгосрочные результаты продолжают улучшаться для большинства детей, получающих родственную трансплантацию печени. Это обусловлено совершенствованием хирургической

техники, периоперационным уходом и современной иммуносупрессивной терапией.

Цирроз печени, сформированный в возрасте первого года, может оказать влияние на моторное и психо-речевое развитие детей [3]. Время персистенции цирроза отличается у детей с билиарной атрезией в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи (ПЭС по Касаи). Зачастую осложнения цирроза (синтетическая недостаточность печени, развитие портальной гипертензии, портосистемное шунтирование) маскируются нормальным уровнем общего и прямого билирубина у детей, прошедших портоэнтеростомию по Касаи, и приводят к поздней диагностике декомпенсации цирроза печени и откладыванию трансплантации печени.

В литературе описаны нарушения развития у детей с циррозом в исходе билиарной атрезии как на этапе подготовки к трансплантации печени [4, 5], так и после нее [6, 7].

Целью данного исследования было определение шансов задержки развития у детей в зависимости от времени персистенции цирроза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации этой цели была набрана группа детей с билиарной атрезией ($n = 83$), поступивших в НИИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова для проведения трансплантации печени. Критериями включения были: установленный диагноз билиарной атрезии, трансплантация печени до 12 месяцев жизни. Кри-

Таблица

Характеристики детей, набранных в исследование

Characteristics of children recruited into the study

Характеристика	ПЭС по Касаи		Достоверность различий
	не проводилась, $n = 36$	проводилась, $n = 47$	
Возраст на момент трансплантации печени, месяцы (min-max)	6,5 (4-15)	9,1 (5-24)	$p = 0,011$
Количество детей с окружностью плеча <3 перцентилей, n (%)	17 (47)	23 (48)	$p = 0,06$
PELD среднее значение (min-max)	23 (13-44)	28,5 (9-34)	$p = 0,075$
Средняя масса тела перед трансплантацией, кг (min-max)	6,7 (5,3-9,3)	6,9 (5,0-10,5)	$p = 0,34$
Печеночная энцефалопатия, n (%)	1 (2,8)	1 (2,1)	$p = 0,1$

Рис. 1. Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии на этапе подготовки к трансплантации в подгруппах

Fig. 1. Levels of development of children with liver cirrhosis in the outcome of biliary atresia at the stage of preparation for transplantation in subgroups

терии исключения: сопутствующие неврологические заболевания, нейротоксические реакции на введение иммуносупрессантов после трансплантации печени.

Дети были разделены на подгруппы в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи. 47 детей прошли ПЭС по Касаи в возрасте 1–3 месяцев, 36 детей без паллиативного этапа сразу прошли родственную трансплантацию печени. Характеристики детей в подгруппах представлены в таблице.

Сравнительный анализ показал, что в подгруппе детей, прошедших портоэнтеростомию по Касаи, длительность персистенции цирроза печени до трансплантации была на 2,6 месяца больше по сравнению с детьми без ПЭС по Касаи ($p = 0,011$).

Все дети проходили оценку уровня развития до трансплантации печени и через 12 месяцев после нее с помощью шкалы психомоторного развития по Гриффитс (перевод и адаптация Е.С. Кешишян) для детей до 24 месяцев жизни.

Проводился статистический анализ отношения шансов задержки развития для детей в зависимости от проведения паллиативного этапа ПЭС по Касаи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первое измерение проводилось на этапе подготовки к трансплантации печени. 34 ребенка демонстрировали задержку развития: 14 детей без паллиативного этапа и 32 ребенка подгруппы ПЭС по Касаи. Разница в подгруппах была статистически достоверной ($p = 0,0018$). На рис. 1 представлено число детей на этапе подготовки к трансплантации печени с нормальным и отклоняющимся от нормы развитием в зависимости от проведения паллиативного этапа ПЭС по Касаи.

Нами был проведен анализ наличия задержки развития в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. На рис. 2 представлено наглядное графическое отображение данных.

Рис. 2. Анализ наличия задержки развития в зависимости от проведения паллиативного этапа ПЭС по Касаи

Fig. 2. Analysis of the presence of developmental delay, depending on the palliative stage of Kasai portoenterostomy

Шансы задержки развития на этапе подготовки к трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 3,3 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,35–8,31).

Второе измерение проводилось детям через 12 месяцев после трансплантации печени. В группе детей без портоэнтеростомии по Касаи у 6 детей (16,7%) отмечали задержку развития менее 3 месяцев. В группе детей, прошедших паллиативный этап ПЭС по Касаи, 8 пациентов демонстрировали задержку развития более 3 месяцев и 14 детей имели задержку менее 3 месяцев – всего 22 ребенка (46,8%). Разница в подгруппах в отношении числа детей с задержкой развития была статистически значимой, $p = 0,01$ (рис. 3).

Нами был проведен анализ шансов наличия задержки развития детей через 12 месяцев после трансплантации печени в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. На рис. 4 представлено наглядное графическое отображение данных.

Шансы задержки развития через 12 месяцев после трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 4,4 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,54–12,5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез задержки развития у детей с билиарной атрезией связан со многими процессами: накоплением нейротоксических веществ, оказывающих воздействие на уровне центральной и периферической нервной системы, катаболической направленностью обменных процессов, недостаточным синтезом печеню факторов роста, а также с истощением мышц, что связано с нарушением детоксикации аммиака. Повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-18 отмечено у пациентов с циррозом [8]. Системное воспаление означает развитие нейровоспаления, что может проявляться по-разному. На уровне центральной нервной системы – развитием острых состояний: судорожных приступов и комы, хронической нейродегенерации, проявляющейся нарушением развития и поведения детей [9–13]. Нейровоспаление на уровне периферической нервной системы проявляется хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией [14, 15] с клинической картиной мышечной слабости, снижения мышечного тонуса и силы, вегетативными нарушениями у пациентов с билиарным циррозом [15].

Значимость нейровоспаления в настоящее время активно изучается в контексте различных заболеваний, тогда как в отношении билиарной атрезии и декомпенсированного цирроза у детей требуется проведение исследований.

Рис. 3. Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии через 12 месяцев после трансплантации печени в подгруппах

Fig. 3. Levels of development of children with liver cirrhosis in the outcome of biliary atresia 12 months after liver transplantation in subgroups

Рис. 4. Анализ наличия задержки развития в зависимости от проведения паллиативного этапа ПЭС по Касаи

Fig. 4. Analysis of the presence of developmental delay, depending on the palliative stage of Kasai portoenterostomy

Нейровоспаление коррелирует с когнитивными и эмоциональными проблемами взрослых с циррозом, в частности, повышение уровня фактора некроза опухоли альфа связано с депрессией и утомляемостью при хронических заболеваниях печени [16]. В то же время результаты клинических исследований, посвященных развитию детей – реципиентов донорской печени, демонстрируют противоречивые данные. Только часть исследователей склонны связывать нарушения развития детей – реципиентов печени с неудачным этапом портоэнтеростомии по Касаи [17–19].

ВЫВОД

В нашем исследовании показана разница в уровне развития детей с билиарной атрезией в зависимости от времени персистенции цирроза печени. Увеличение времени персистенции цирроза на 2,6 месяца увеличивает шансы на задержку развития в 3,3 раза до ТП (95% ДИ 1,35–8,31) и в 4,4 раза через 12 месяцев после ТП (95% ДИ 1,54–12,5). У детей, перенесших трансплантацию печени после паллиативного этапа хирургического лечения, уровень психомоторного и когнитивного развития в среднем ниже, чем у детей без паллиативной портоэнтеростомии по Касаи как до, так и через 12 месяцев после трансплантации печени ($p = 0,0018$, $p = 0,01$ соответственно).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2019 godu. XII soobshchenie registra Rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (2): 8–34.
2. Monakhov A, Gautier S, Tsirolnikova O et al. Living donor left lateral sectionectomy: Should the procedure still be performed open? *Journal of Liver Transplantation*. 2021; 1.
3. Stewart SM, Uauy R, Waller DA et al. Mental and motor development correlates in patients with end-stage biliary atresia awaiting liver transplantation. *Pediatrics*. 1987; 79 (6): 882–888.
4. Sun Y, Jia L, Yu H et al. The Effect of Pediatric Living Donor Liver Transplantation on Neurocognitive Outcomes in Children. *Ann Transplant*. 2019; 24: 446–453.
5. Rodijk LH et al. Early Motor Repertoire in Infants With Biliary Atresia: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021; 72 (4): 592.
6. Santos JC et al. Neuropsychomotor development in children and adolescents with liver diseases: systematic review with meta-analysis. *Arq Gastroenterol*. 2021; 58 (2): 217–226.
7. Squires JE, Saquetto MB, Gomes M et al. Neurodevelopmental Outcomes in Preschool and School Aged Children With Biliary Atresia and Their Native Liver. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70 (1): 79–86.
8. Montoliu C, Piedrafita B, Serra SA et al. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43 (3): 272–279.
9. Rangroo Thrane V, Thrane AS, Wang F et al. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. *Nat Med*. 2013; 19 (12): 1643–1648.
10. Цирульникова ОМ, Сыркина АВ, Милосердов ИА и др. Острые симптоматические судорожные приступы в раннем послеоперационном периоде трансплантации печени, почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (2): 158–166. Tsirol'nikova OM, Syrkina AV, Miloserdov IA i dr. Ostrye simptomaticheskie sudorozhnye pristupy v rannem posleoperatsionnom periode transplantatsii pecheni, pochki. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2021; 23 (2): 158–166.
11. Kenston SSF, Song X, Li Z et al. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 34 (1): 31–39.
12. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl*. 2011; 17 (1): 38–46.
13. Sotil EU, Gottstein J, Ayala E et al. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009; 15 (2): 184–192.
14. Kharbanda PS, Prabhakar S, Chawla YK et al. Peripheral neuropathy in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18 (8): 922–926.
15. Murata K, Ishiguchi H, Ando R et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with primary biliary cirrhosis. *J Clin Neurosci*. 2013; 20 (12): 1799–1801.
16. Swain MG. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006; 20 (3): 181–188.
17. Caudle SE, Katzenstein JM, Karpen S et al. Developmental assessment of infants with biliary atresia: differences between boys and girls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55 (4): 384–389.
18. Ng VL, Sorensen LG, Alonso EM et al. Neurodevelopmental Outcome of Young Children with Biliary Atresia and Native Liver: Results from the ChiLDReN Study. *J Pediatr*. 2018; 196: 139–147.e3.
19. Сыркина АВ, Пашкова ИЕ, Монахов АР и др. Особенности нервно-психического развития детей с билиарной атрезией после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 66–72. Syrkina AV, Pashkova IE, Monakhov AR i dr. Osobennosti nervno-psikhicheskogo razvitiya detey s biliarnoy atreziy posle transplantatsii pecheni. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2021; 23 (3): 66–72.

*Статья поступила в редакцию 7.09.2021 г.
The article was submitted to the journal on 7.09.2021*