

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ

Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России, г. Москва

Билиарная атрезия представляет собой воспалительно-фиброзирующий процесс, поражающий как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные протоки. Выделяют две формы билиарной атрезии: эмбриональную, ассоциирующуюся с другими аномалиями внутренних органов, и перинатальную, при которой билиарная атрезия является изолированной. Билиарная атрезия является гетерогенным заболеванием, возможно, как исход различных этиологических факторов, наибольшее значение из которых имеет генетическая предрасположенность, вирусная инфекция, сосудистые и токсические факторы, а также дисрегуляция иммунной системы. К характерным морфологическим изменениям печени при билиарной атрезии относятся: застой желчи в гепатоцитах и желчных протоках, пролиферация желчных протоков, гигантская трансформация гепатоцитов, портальный и перилобулярный отек и фиброз. По мере прогрессирования патологического процесса появляется дуктопения, и фиброз переходит в цирроз. При эмбриональной форме морфологически выявляются пороки развития дуктальных пластинок, что является важным диагностическим критерием. Прогноз билиарной атрезии зависит от формы заболевания, возраста пациентов и вида хирургического лечения. В настоящее время хирургическое лечение включает в себя два этапа: паллиативная портоэнтеростомия, осуществляемая в неонатальном периоде, и последующая трансплантация печени. Однако предпочтительнее одноэтапное лечение – трансплантация печени.

Ключевые слова: билиарная атрезия, облитерация внепеченочных желчных протоков, фиброз печени, портоэнтеростомия, трансплантация печени.

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND MORPHOLOGY OF BILIARY ATRESIA

Iryshkin O.E., Ilyinsky I.M., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Biliary atresia is an inflammatory fibrosing process, which invades both extrahepatic and intrahepatic bile ducts. There are two forms of biliary atresia: embryonic form, associated with another visceral malformations, and perinatal form, which is an isolated disease. Biliary atresia is a heterogeinc disease which may appear as a result of different etiological factors, the most important of them are genetics, viral infection, vascular factors, toxins and dysregulation of immune system. The characteristic morphological features of biliaryatresia are: intracellular and ductular cholestasis, ductular proliferation, giant cell transformation, portal and perilobular oedema and/or fibrosis. As the patalogical process progresses, ductopenia appears, and fibrosis turns to cirrhosis. Embryonic form mophologically manifests with ductal plate malformation is, what is an important diagnostic criterion. Prognosis of biliary atresia depends on form of disease, age of patient and type of surgical operation. Today surgical treatment includes two steps: palliative portoenterostomia, performed in neonatal period and further liver transplantation. However liver transplantation is more preferable as first and single-step treatment.

Key words: biliary atresia, obliteration of the extrahepatic biliary tract liver fibrosis, portoenterostomia, liver transplantation.

Билиарная атрезия – редкое заболевание неизвестного происхождения, которое характеризуется облитерацией желчевыводящих путей. Оно про-

является в перинатальном периоде и поражает как внепеченочные, так и внутрипеченочные желчные протоки, приводит к вторичному билиарному цир-

Статья поступила в редакцию 18.06.12 г.

Контакты: Ильинский Игорь Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель отделения клинической патологии.

Тел. 8-926-811-84-55, *e-mail:* iiljinsky@mail.ru

розу, печеночной недостаточности и в конечном итоге, при отсутствии лечения, к смерти в течение первых двух лет жизни [8]. У новорожденных детей наиболее часто встречается атрезия наружных желчевыводящих протоков с разнообразными вариантами их обструкции [1, 11]. Билиарная атрезия встречается чаще у девочек, чем у мальчиков [10, 43].

Заболеваемость билиарной атрезией на 100 000 новорожденных колеблется от 5 в Нидерландах, 5,1 во Франции, 6 на Британских островах, 6,5 в Техасе, 7,4 в Атланте, США и в Японии до 10,6 на Гавайях [11]. Заболеваемость билиарной атрезией выше в Японии и Китае – 1 на 9600 по сравнению с Европой – 1 на 16 000 новорожденных детей [35]. По данным Baumann, Ure [8], заболеваемость билиарной атрезией составляет 1–15 на 18 000 новорожденных.

В настоящее время выделяют две формы билиарной атрезии: эмбриональную (синдромную) и перинатальную (несиндромную). Эмбриональная билиарная атрезия сопутствует таким врожденным заболеваниям, как полиспления, аспления, аномалии сердца и органов брюшной полости – транспозиция внутренних органов, отсутствие ретро-печеночной нижней полой вены, кишечная мальротация [9]. Синдромная билиарная атрезия встречается относительно редко, в пределах от 10% [11] до 19,8% наблюдений [26]. Полиспления является наиболее распространенным внепеченочным пороком развития в группе детей с билиарной атрезией [9, 14]. Перинатальная билиарная атрезия, при которой имеет место только поражение гепатобилиарной системы, встречается гораздо чаще, в среднем у 90% пациентов. У детей с этой формой заболевания в течение 1–2 мес. с момента рождения развивается стойкий холестаз. Обычно это доношенные дети, с нормальной массой тела. Желтуха, как правило, наблюдается после периода физиологической билирубинемии [11].

Было предложено несколько хирургических классификаций билиарной атрезии. Наибольшее распространение получили французская и японская классификации, которые основаны на особенностях

анатомической структуры внепеченочных желчных путей. По французской классификации различают четыре типа билиарной атрезии. Японской ассоциацией детских хирургов (JAPS) была предложена классификация, основанная на вариантах облитерации наружных желчных протоков и включающая три типа. При 1-м типе имеется атрезия на уровне общего желчного протока с сохраненными печеночными протоками и желчным пузырем (дистальный вариант – 10% наблюдений). Тип 2 характеризуется облитерацией на уровне общего печеночного протока с сохраненными правым и левым печеночными протоками (проксимальный вариант – 2% наблюдений). Тип 3 является самым распространенным, около 90% наблюдений – атрезия всех отделов желчевыводящих протоков [11, 41]. Отличия французской классификации от японской представлены в таблице.

Этиология. Причины возникновения билиарной атрезии остаются до конца не ясными. Патологический морфогенез билиарного дерева при генетических нарушениях рассматривают как этиологический фактор эмбриональной формы билиарной атрезии. В работе Smith et al. [43] описаны редкие семейные случаи билиарной атрезии. Также правомерность генетической гипотезы косвенно подтверждается тем, что у 10–20% детей с билиарной атрезией имеет место сосуществование других аномалий внутренних органов [26]. Эмбриональную форму атрезии наружных желчевыводящих протоков связывают с нарушением морфогенеза из-за мутаций генов, регулирующих развитие желчных протоков [33]. Однако в литературе более широко приводятся данные о том, что билиарная атрезия является приобретенным, а не наследственным заболеванием [11, 33]. При перинатальной или приобретенной форме билиарная система развивается нормально, но позднее она подвергается воздействию провоцирующих факторов, приводящих к облитерации желчевыводящих путей. Наиболее распространенными являются следующие: 1) вирусная инфекция; 2) токсическое воздействие экологических факторов; 3) дефекты кровообращения

Таблица

Сравнение французской и японской классификаций анатомических типов билиарной атрезии [11]

Французская классификация	Частота	Описание	Уровень обструкции внепеченочных желчных протоков	Японская классификация
Тип 1	Около 3%	Атрезия ограничена общим желчным протоком	Общий желчный проток	Тип 1
Тип 2	Около 6%	Кисты в воротах печени сочетаются с дистрофией внутривнутрипеченочных желчных протоков	Общий печеночный проток	Тип 2
Тип 3	19%	Желчный пузырь, его проток и общий желчный проток сохранены	Ворота печени	Тип 3
Тип 4	72%	Полная внепеченочная билиарная атрезия	Ворота печени	Тип 3

в фетальном и/или пренатальном периодах; 4) дисрегуляция иммунной системы [33, 39].

Сторонники вирусной этиологии билиарной атрезии рассматривают в основном три вида вирусов – цитомегаловирус (ЦМВ), ротавирус и реовирус. Однако результаты этих исследований весьма противоречивы и неубедительны.

Fischler et al. [19] сообщили об ассоциации билиарной атрезии с цитомегаловирусной инфекцией; они обследовали 21 ребенка с билиарной атрезией на наличие ЦМВ с помощью различных вирусологических методов исследования, включающих серологию и биопсию печени. Однако в сыворотке крови только восьми (38%) из 21 ребенка были выявлены антитела класса IgM к ЦМВ, а с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах печени была обнаружена ДНК ЦМВ только у 9 (50%) из 18 пациентов с билиарной атрезией.

Soomro et al. [44], обследовав 33 ребенка на наличие ЦМВ-инфекции с помощью метода ПЦР, выявили, что стойкая ЦМВ-инфекция присутствовала у 14 (42%) пациентов. Одиннадцать из них также имели положительные IgM ЦМВ антитела.

Xu et al. [47] исследовали 85 биоптатов печени больных билиарной атрезией, полученных во время операции Kasai; использовали ПЦР для выявления ДНК вируса Эпштейна–Барр, ЦМВ и аденовируса. В результате проведенного исследования ДНК ЦМВ была обнаружена в биоптатах у 51, аденовируса – у пяти, а вирус Эпштейна–Барр – у трех из 85 пациентов. По мнению авторов, инфицирование ЦМВ может служить исходным событием в становлении билиарной атрезии.

Также остается спорным вопрос о роли ротавируса типа С в качестве причины билиарной атрезии. Riepenhoff-Talty [38] методом ПЦР обнаружил РНК ротавируса группы С в тканях печени лишь у 10 из 20 пациентов с билиарной атрезией.

Glaser [22] определял антитела к реовирусу типа 3 в сыворотке детей в возрасте до одного года, страдавших билиарной атрезией, а также их матерей. У 63% детей были выявлены антитела к этому вирусу. Однако в другой работе [45] при исследовании методом ПЦР архивных образцов биоптатов печени 14 детей с внепеченочной билиарной атрезией РНК реовируса типа 3 не была обнаружена.

В качестве этиологического фактора билиарной атрезии рассматривали и вирус папилломы человека. В частности, Drut et al. [18] методом ПЦР показали высокую распространенность ДНК этого вируса в печени пациентов с внепеченочной билиарной атрезией (у 16 из 18 пациентов), что позволило им считать, что вирус папилломы может служить причиной атрезии желчевыводящих протоков.

Токсическое воздействие экологических факторов в период беременности рассматривается в ка-

честве инициирующего фактора билиарной атрезии в работе Balistreri et al. [7]. Однако авторы не приводят никаких свидетельств о специфических токсинах, которые могли бы привести к развитию билиарной атрезии у детей.

В качестве третьего механизма развития билиарной атрезии может быть поражение сосудов гепатобилиарной системы во время внутриутробного развития. В исследовании Ho et al. [23] были выявлены утолщенные, извилистые и расширенные артерии в остатках желчевыводящих протоков детей с билиарной атрезией.

В качестве четвертого причинного фактора билиарной атрезии рассматривают нарушения иммунного ответа у этих пациентов. Было показано, что частота HLA B12 и гаплотипов A9-B5 и A28-B35 выше у детей с билиарной атрезией по сравнению с контрольной группой. Увеличение HLA-B12 было наиболее очевидно у детей, которые не имеют ассоциации с другими врожденными аномалиями [42].

Для определения роли независимых факторов риска билиарной атрезии было проведено несколько эпидемиологических исследований. Однако результаты исследований были противоречивыми. В исследовании Yoon [49] была проанализирована заболеваемость билиарной атрезией в городе Атланте в период с 1968-го по 1993 г. Выявлено 57 детей с билиарной атрезией. Установлено сезонное возрастание в три раза случаев билиарной атрезии с декабря по март, по сравнению с показателями в период с апреля по июль. Заболеваемость была значительно ниже у детей европеоидной расы в отличие от других рас (0,44 против 0,96 на 10 000 детей, родившихся живыми), а также частота билиарной атрезии была значительно ниже у детей, родившихся доношенными, с нормальной массой тела при рождении (≥ 2500 г), по сравнению с доношенными детьми с низкой массой тела (< 2500 г) при рождении (0,75 против 2,62 на 10 000 детей, родившихся живыми).

Противоположные результаты были приведены в более ранней работе. В исследовании Houwen et al. [25] охвачен примерно тот же временной период, но более короткий. Авторы сравнили пространственно-временное распределение 89 пациентов с внепеченочной билиарной атрезией, родившихся за 10-летний период в Нидерландах, и 130 пациентов с аналогичным заболеванием, родившихся между 1969 и 1986 гг. в Западной Германии. Анализ этих данных не выявил никаких доказательств в пользу того, что частота заболеваемости внепеченочной билиарной атрезией колеблется в зависимости от временного фактора. На частоту заболеваемости также не влияло место рождения пациентов.

Таким образом, исходя из данных литературы, можно сделать вывод о том, что билиарная атрезия

по этиологии является гетерогенным заболеванием. Возможно, ее следует рассматривать как общий исход различных нарушений.

Патогенез. Основные этапы повреждения печени у больных билиарной атрезией можно представить следующим образом: воспалительная облитерация внепеченочных желчных протоков вызывает характерное поражение внутрипеченочного билиарного дерева, конечным результатом которого является повреждение и дисфункция гепатоцитов, развитие фиброза, переходящего затем в цирроз печени. Balistreri et al. [7] представили патогенез билиарной атрезии в виде следующей схемы (рис.). Повреждение общего желчного протока приводит к холестазу, который вызывает каскад других патологических процессов: воспаление паренхимы («предпротоковое воспаление»), активацию цитокинов, накопление и токсическое воздействие гидрофобных желчных кислот. Это ведет к облитерации внутрипеченочных желчных протоков, некрозу гепатоцитов, фиброзу и циррозу печени.

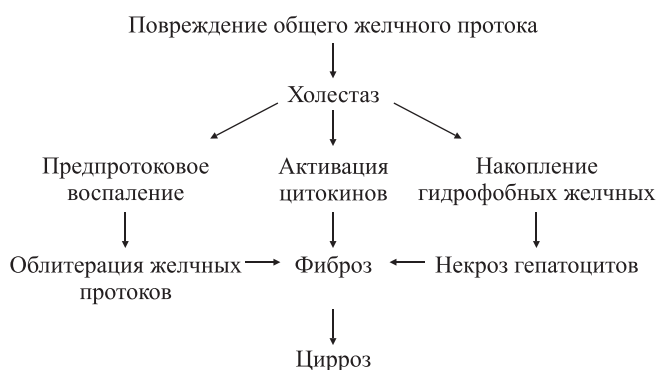


Рис. Основные этапы патогенеза билиарной атрезии, приводящие к циррозу печени [7]

Остановимся несколько подробнее на каждом из механизмов патогенеза внутрипеченочного повреждения при билиарной атрезии. Застой желчи при повреждении наружных желчных протоков и различные вредоносные факторы (вирусы, цитокины, ишемия и др.) вызывают во внутрипеченочных желчных протоках повреждение эпителиоцитов с высвобождением их антигенов, которые затем поглощаются дендритными клетками и макрофагами портальных трактов. Эти антигены презентуются Т-клеточным рецепторам, что приводит к активации Т-клеток. Сенсибилизированные Т-клетки дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, которые выделяют цитокины и вызывают абберантную экспрессию главного комплекса гистосовместимости класса II на желчных эпителиальных клетках и эндотелии сосудов. В результате происходит презентация их собственных антигенов, что в конечном итоге приводит к деструктивному асептическому хо-

лангиту и повреждению эндотелия сосудов. Окончательным результатом этих процессов является уничтожение междольковых желчных протоков [33].

Другим механизмом патогенеза является активация цитокинов, которая происходит при повреждении эпителиоцитов внутрипеченочных желчных протоков. Такие цитокины, как трансформирующий фактор роста (TGF- β) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), в свою очередь активируют клетки Ито, которые являются основным источником коллагена в печени. Таким образом, можно предположить, что сигнализация из поврежденных эпителиальных клеток желчных протоков может инициировать процесс фиброобразования [20].

Третьим механизмом в развитии билиарной атрезии является патогенное действие гидрофобных желчных кислот. Было показано, что в печени человека с холестатическими болезнями накапливается хенодеоксихоловая кислота и ее конъюгаты. Накопление хенодеоксихоловой кислоты и ее производных при холестазах может быть важным фактором повреждения гепатоцитов. В высоких концентрациях она может вызывать некроз клеток печени, а в низких – апоптоз гепатоцитов [24].

В последние годы уделяется большое внимание иммунным механизмам патогенеза билиарной атрезии. Рассматривают три варианта иммунного воздействия на эпителий билиарного дерева при атрезии желчных протоков: Т-клеточное воспаление, активация макрофагов и аутоиммунное воспаление. Активированные эффекторные Т-лимфоциты вырабатывают цитокины, которые могут напрямую повредить клетки эпителия или косвенно повредить их через стимуляцию других клеток иммунной системы. Исследования показали, что развитие билиарной атрезии связано с активацией Th1-клеток билиарного тракта. Иммунные клетки при билиарной атрезии производят Ил-12, ИФН- γ , IL-2 и TNF- α . Этот воспалительный профиль является уникальным для билиарной атрезии и не встречается при других холестатических заболеваниях у новорожденных детей [33].

В публикации M. Davenport et al. [15] было показано, что портальные тракты больных билиарной атрезией содержат макрофаги. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания макрофагов связана с их активацией, при которой происходит увеличение количества лизосом в цитоплазме. Проникновение значительного количества макрофагов в портальные тракты коррелирует с плохим прогнозом у больных, которым не была выполнена портотомия. Если после такой операции происходит накопление макрофагов, то это является свидетельством ее неблагоприятного исхода [15].

Предполагают, что в патогенезе билиарной атрезии определенную роль могут играть аутоиммунные

атаки, направленные на желчные протоки. Не исключено, что инициатором аутоиммунных процессов в желчных протоках может быть гипотетический холангиотропный вирус, который приводит к изменению свойств антигенов эпителиальных клеток желчных протоков. Эти измененные антигены будут распознаны иммунной системой в качестве «чужих», что приведет к стойкому аутоиммунно-опосредованному повреждению желчных протоков. Возможен и другой механизм аутоиммунного повреждения эпителиальных клеток желчных протоков – перекрестное реагирование противовирусных антител с антигенами желчных эпителиоцитов [32, 33].

Морфология. Патоморфологическое исследование биоптатов печени является наиболее точным методом ранней диагностики билиарной атрезии, что имеет большое значение для успешного исхода оперативного лечения. Такого мнения придерживаются многие авторы [7, 13, 16, 17]. Balistreri et al. [7] 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. Dehghani et al. обследовали 19 пациентов с желчной атрезией (возраст 64 ± 18 дней) с использованием различных методов [16]. 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 авторов, чрескожная биопсия печени имеет высокую диагностическую ценность не только при билиарной атрезии, но и при других причинах холестаза. Для точной диагностики большое значение имеет адекватность биоптата печени. Balistreri et al. показали, что чрескожная биопсия печени имеет диагностическую точность только при наличии в биоптате не менее 5–7 портальных трактов [7].

Общая патогистологическая картина характеризуется воспалительным повреждением наружных и внутрипеченочных желчных протоков, склерозом их стенок, сужением и облитерацией просветов [39, 48]. К наиболее характерным изменениям печени при билиарной атрезии относятся: 1) застой желчи в гепатоцитах и желчных протоках; 2) пролиферация желчных протоков; 3) гигантская трансформация клеток; 4) портальный и перилубулярный отек и фиброз [7].

При билиарной атрезии выраженность морфологических изменений в печени зависит от возраста ребенка. А.В. Дегтярева [2] установила, что в биоптатах печени степень выраженности холестаза, пролиферации желчных протоков и фиброза была незначительной у детей одного месяца, но значительно нарастала к трем месяцам жизни. В работе

Desmet et al. [17] также было показано, что гистологическая картина печени при атрезии наружных желчевыводящих протоков варьирует в зависимости от того, в каком возрасте была выполнена биопсия. У детей в возрасте до 80 дней в биоптате печени обычно бывают облитерация желчных протоков, их пролиферация, очаговый портальный отек и лобулярный холестаз. Кроме того, встречаются многоядерные гигантские гепатоциты. В биопсийном материале детей старше 80 дней имеется уменьшение пролиферации желчных протоков и может развиваться дуктопения. По данным Azar et al. [6], у некоторых детей с билиарной атрезией в возрасте менее 6–9 нед. в биоптате печени может не быть типичной пролиферации желчных протоков.

По данным Roy et al. [39], на момент постановки диагноза «билиарная атрезия» внепеченочные протоки представляют собой фиброзную ткань, диффузно инфильтрированную лимфоцитами, тогда как вокруг внутрипеченочных желчных протоков имеется смешанный клеточный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов, при этом преобладают лимфоциты. При эмбриональной форме билиарной атрезии одним из компонентов является порок развития дуктальных пластинок. Он также встречается при других врожденных заболеваниях печени, таких как врожденный фиброз печени, синдром Кароли. Порок развития дуктальных пластинок определяется как сохранение избытка эмбриональных желчных протоков в портальных трактах. Пациенты с этим пороком отличаются ранним прогрессированием фиброза печени [39].

Awasthi et al. [5] находили порок развития дуктальных пластинок у 51% пациентов с атрезией внепеченочных желчных протоков. Однако Roy et al. [39] выявили данный признак только у 14% пациентов, объясняя это тем, что отсутствует четкое определение этого порока, позволяющего отличить его от пролиферации желчных протоков.

Yamaqui и Patricio [48] изучали морфологические особенности внутрипеченочных желчных протоков у детей с атрезией наружных желчевыводящих путей. Материалом исследования были 35 образцов печени детей с билиарной атрезией. Облитерация внутрипеченочных желчных протоков была выявлена у 42,86% детей, уменьшение количества желчных протоков – у 20%, порок развития дуктальных пластинок – у 28,57%, порок развития дуктальных пластинок, сочетающийся с дуктопенией – у 8,57% детей. Средний наружный диаметр междольковых желчных протоков у детей с билиарной атрезией был меньше, чем в норме. Следует отметить, что среди четырех пациентов с билиарной атрезией, у которых преобладала дуктопения, диаметр оставшихся желчных протоков был наименьшим.

При исследовании морфологии печени при билиарной атрезии патологу чрезвычайно важно иметь информацию о том, проводилась или нет операция Kasai, так как от сроков ее выполнения зависит степень патологических изменений в биоптате или удаленной печени при трансплантации. Портоэнтеростомия может восстановить отток желчи максимум у 80% пациентов, которые были прооперированы в срок до 60 дней с момента рождения. После 60-дневного возраста эффективность операции постепенно снижается. Дополнительными предикторами неблагоприятного исхода являются такие данные исследования биоптатов печени, как поражение внутрипеченочных желчных протоков, наличие цирроза печени и отсутствие билиарных протоков в области ворот печени [35, 39].

Mask [32] отмечает, что, несмотря на успешную операцию, прогрессирующее воспаление и фиброз внутрипеченочных желчных протоков в той или иной степени развивается у большинства пациентов. Поэтому 70–80% больным с билиарной атрезией в конечном счете требуется трансплантация печени, примерно половине из них – в течение первых двух лет жизни [12].

После операции Kasai с успешным созданием оттока желчи периодические приступы восходящего бактериального холангита могут внести свой вклад в повреждение желчных протоков и привести к повторной их облитерации [7, 30].

Schweizer [40], исследовав 108 пациентов с внепеченочной желчной атрезией, которым была выполнена операция Kasai, заключает, что эффективность операции зависит от возраста пациента на момент операции и уровня фиброза печени. Фиброз на уровне триад Глиссона (на момент проведения хирургического вмешательства) может являться причиной отсутствия оттока желчи и прогрессирования фиброза печени.

Результаты портоэнтеростомии напрямую зависят от размера остатков желчных протоков, определяемых в воротах печени. Schweizer [40] показал, что размеры желчных протоков в воротах печени более 400 мкм коррелируют с хорошими результатами операции. Значительное повреждение гепатоцитов, о чем свидетельствует нарушение лобулярного строения и гигантская трансформация гепатоцитов, ассоциируется с плохим исходом операции.

По мнению Roy et al. [39], наличие билиарных протоков более 150 мкм, выстланных цилиндрическим эпителием, связывают с хорошими результатами операции. Было исследовано 37 биоптатов, полученных из ворот печени во время выполнения портоэнтеростомии. У 28 пациентов (75,67%) желчные протоки имели размер меньше 150 мкм, у 60,71% пациентов были плохие результаты лечения. Для сравнения: в группе пациентов, у которых

билиарные протоки были более 150 мкм, зарегистрирована лучшая выживаемость (66,7%).

Прогноз. До внедрения в 1959 г. в клиническую практику Морио Kasai портоэнтеростомии летальность детей с атрезией желчных протоков достигала 90%, а продолжительность жизни в среднем составляла полтора года [21, 35]. Прогноз пациентов с билиарной атрезией изучали и продолжают изучать многие авторы [12, 30, 31, 35]. Он зависит от многих факторов, наибольшее значение из которых имеет форма заболевания, вид операции и возраст пациентов.

Пациенты с эмбриональной формой билиарной атрезии имеют более тяжелое течение заболевания и худшие результаты портоэнтеростомии, несмотря на раннее вмешательство [12, 39].

Ранее после портоэнтеростомии одногодичное выживание пациентов с перинатальной формой билиарной атрезии составляло 39% (440 пациентов). Пятилетнее выживание детей после проведенной портоэнтеростомии составляло $33,9 \pm 2,5\%$, а 10-летнее – $29,3 \pm 2,6\%$. Ранний возраст на момент операции коррелировал с лучшим прогнозом [12]. По данным других авторов, 10-летнее выживание колебалось в диапазоне 23–43%, в среднем 31% [29, 34].

Позднее выживание пациентов после операции Kasai существенно не изменилось. Так, Lai et al. [31] отметили, что 5-летнее и 10-летнее выживание пациентов после операции Kasai составило 34,8% (49/141) и 30,5% (43/141) соответственно. Если операция выполнялась до 60-дневного возраста, результаты были 44,8% (26/58) и 39,7% (23/58) соответственно. Таким образом, долгосрочное выживание пациентов в какой-то степени может быть улучшено, если портоэнтеростомия осуществляется рано – до 60 дней жизни пациента.

Однако Jung et al. [27], изучив долгосрочный прогноз 32 детей с билиарной атрезией, которым была выполнена портоэнтеростомия, установили, что 10-летнее выживание после операции было 76,2%. Из 32 пациентов четыре умерли от печеночной недостаточности, сепсиса и неизвестных причин, а другим четверем пациентам была выполнена трансплантация печени. Девятнадцать (59,4%) больных живы более 10 лет. Таким образом, эти данные о долгосрочной выживаемости позволяют предположить, что портоэнтеростомия по-прежнему рассматривается как первый этап лечения у больных с билиарной атрезией.

Ранее общее 5-летнее и 10-летнее выживание пациентов после трансплантации печени составляло 70 и 68% соответственно. Оно мало зависело от предшествующей портоэнтеростомии. Более половины (54%) пациентов, проживших более 10 лет, нуждались в трансплантации печени [12]. В настоя-

шее время 10-летнее выживание детей с билиарной атрезией, которым выполнялась трансплантация печени, достигает 90% [8].

Давно установлено, что после перенесенной портоэнтеростомии выполнение трансплантации печени связывают с некоторыми трудностями вследствие развития послеоперационных спаек, которые увеличивают риск кровотечения и перфорации кишечника. Поэтому желательно делать трансплантацию печени, не прибегая к операции Kasai [28].

Alexopoulos et al. [4] проанализировали влияние предшествующей портоэнтеростомии на результаты трансплантации печени у 134 детей с билиарной атрезией с 1995-го по 2008 г. Из них 22 пациентам была выполнена трансплантация печени без предшествующей портоэнтеростомии (группа А), и 112 пациентам – последовательное лечение: операция Kasai и в дальнейшем трансплантация печени. Пациенты с предшествующей портоэнтеростомией были разделены на две группы: группа В – необходимость трансплантации печени в течение первого года жизни, группа С – трансплантация печени после первого года жизни. Пациенты в группе В имели значительно более высокую частоту послеоперационной бактериемии и сепсиса ($p < 0,05$), а также более низкие показатели выживания. Однолетнее выживание пациентов и выживание трансплантата были следующими: А – 100%, В – 81%, С – 96% и А – 96%, В – 79%, С – 96% соответственно. Авторы считают, что дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление пациентов с высоким риском (группа В), которым должна быть выполнена трансплантация печени без предшествующей операции Kasai, так как у них повышенный риск посттрансплантационной бактериемии, сепсиса и смерти после неудачной портоэнтеростомии.

В настоящее время хирургическое лечение обычно включает в себя два этапа: операция Kasai – паллиативная портоэнтеростомия, осуществляемая в неонатальном периоде, и последующая трансплантация печени [36, 37, 46]. Однако предпочтительнее выполнять одноэтапное лечение – трансплантацию печени [1, 3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из данных литературы, можно утверждать, что билиарная атрезия по этиологии является гетерогенным заболеванием. При эмбриональной форме основным этиологическим фактором являются генетические нарушения, приводящие к патологическому морфогенезу билиарного дерева, хотя могут быть вовлечены и другие факторы. Эта форма характеризуется синдромными проявлениями. Перинатальная форма заболевания является изолированной, в ее возникновении, возможно, принима-

ют участие несколько этиологических факторов. Патогенез билиарной атрезии сложен и до конца не изучен.

Морфологические проявления в печени при билиарной атрезии имеют особенности в зависимости от формы заболевания, возраста детей и наличия предшествующей портоэнтеростомии, что требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гомье С.В., Константинов Б.А., Цирульников О. М. Трансплантация печени. М.: Мед. информационное агентство, 2008. 246 с.
2. Дегтярева А.В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2008. 48 с.
3. Цирульникова О.М., Гомье С.В. Трансплантация печени / Под ред. Н.А. Мухина // Практическая гепатология. М.: Проект «МБ», 2004. С. 237–244.
4. Alexopoulos S.P., Merrill M., Kin C. et al. The impact of hepatic portoenterostomy on liver transplantation for the treatment of biliary atresia: Early failure adversely affects outcome // *Pediatr. Transplant.* 2012. Vol. 16. P. 373–378.
5. Awasthi A., Das A., Srinivasan R., Joshi K. Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver // *Histopathology.* 2004. Vol. 45. P. 260–267.
6. Azar G., Benecck D., Lane B. et al. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 34. P. 212–215.
7. Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H. et al. Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium // *Hepatology.* 1996. Vol. 23. P. 1682–1692.
8. Baumann U., Ure B. Biliary atresia // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012.
9. Broniszczak D., Apanasiewicz A., Czubkowski P. et al. Liver transplantation in children with biliary atresia and polysplenia syndrome // *Ann. Transplant.* 2011. Vol. 16. P. 14–17.
10. Caudle S.E., Katzenstein J.M., Karpen S., Valérie M. Developmental Assessment of Infants with Biliary Atresia: Differences between Males and Females // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012.
11. Chardot C. Biliary atresia // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2006. Vol. 1. P. 1–28.
12. Chardot C., Carton M., Spire-Bendelac N. et al. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996 // *Hepatology.* 1999. Vol. 30. P. 606–611.
13. Chardot C., Debray D. Biliary atresia: a condition requiring urgent diagnosis and treatment // *Arch. Pediatr.* 2011. Vol. 18. P. 476–481.
14. Davenport M. Biliary atresia // *Semin. Pediatr. Surg.* 2005. Vol. 14. P. 42–48.

15. Davenport M., Gonde C., Redkar R. et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Surg.* 2001. Vol. 36. P. 1017–1025.
16. Dehghani S.M., Haghighat M., Imanieh M.H., Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. P. 5893–5896.
17. Desmet V.J., Rosai J. From Liver, Non-neoplastic Diseases // Rosai J., ed. *Ackerman's Surgical Pathology.* 2004. P. 949–950.
18. Drut R., Drut R.M., Gomez M.A. et al. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998. Vol. 27. P. 530–535.
19. Fischler B., Ehrnst A., Forsgren M. et al. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998. Vol. 27. P. 57–64.
20. Friedman S.L., Roll F.J., Boyles J., Bissel D.M. Hepatic lipocytes: the principal collagen-producing cells of normal rat liver // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1985. Vol. 82. P. 8681–8685.
21. Garcia A.V., Cowles R.A., Kato T., Hardy M.A. Morio Kasai: a remarkable impact beyond the Kasai procedure // *J. Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 47. P. 1023–1027.
22. Glaser J.H., Balistreri W.F., Morecki R. Role of reovirus type 3 in persistent infantile cholestasis // *J. Pediatr.* 1984. Vol. 105. P. 912–915.
23. Ho C.W., Shioda K., Shirasaki K. et al. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993. Vol. 16. P. 53–60.
24. Hofmann A.F., Popper H. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Lancet.* 1987. Vol. 2. P. 398–399.
25. Houwen R.H., Kerremans I., van Steensel-Moll H.A. et al. Time-space distribution of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany // *Z. Kinderchir.* 1988. Vol. 43. P. 68–71.
26. Howard E.N., Stringer M.D., Colombani P.M. *Surgery of the Liver, Bile duct and Pancreas in Children.* London: Arnold, 2002. 572 p.
27. Jung E., Park W.H., Choi S.O. Late complications and current status of long-term survivals over 10 years after Kasai portoenterostomy // *J. Korean. Surg. Soc.* 2011. Vol. 81. P. 271–275.
28. Kalayoglu M., Stratta R.J., Sollinger H.W. Liver transplantation in infants and children // *J. Pediatr. Surg.* 1989. Vol. 24. P. 70–76.
29. Karrer F.M., Bensard D.D. Neonatal cholestasis // *Semin. Pediatr. Surg.* 2000. Vol. 9. P. 166–169.
30. Kumagi T., Drenth J.P., Guttman O. et al. Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: a collaborative multicentre clinic review // *Liver Int.* 2012. Vol. 32. P. 510–518.
31. Lai H.S., Chen W.J., Chen C.C. et al. Long-term prognosis and factors affecting biliary atresia from experience over a 25 year period // *Chang. Gung. Med. J.* 2006. Vol. 29. P. 234–239.
32. Mack C.L. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease // *Semin. Liver Dis.* 2007. Vol. 27. P. 233–242.
33. Mack L.M., Sokol R.J. Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia // *Pediatric Research.* 2005. Vol. 57. P. 87–94.
34. Matsuo S., Suita S., Kubota M., Shono K. Long-term results and clinical problems after portoenterostomy in patients with biliary atresia // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1998. Vol. 8. P. 142–145.
35. McKiernan P.J., Baker A.J., Kelly D.A. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 25–29.
36. Oetzmann von Sochaczewski C., Petersen C., Ure B.M. et al. Laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia // *J. Laparoendosc. Adv. Surg.* 2012. Vol. 22. P. 408–411.
37. Pakarinen M.P., Rintala R.J. Surgery of biliary atresia // *Scand. J. Surg.* 2011. Vol. 100. P. 49–53.
38. Riepenhoff-Talty M., Gouvea V., Evans M.J. et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia // *J. Infect. Dis.* 1996. Vol. 174. P. 8–15.
39. Roy P., Chatterjee U., Ganguli M. et al. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2010. Vol. 53. P. 101–105.
40. Schweizer P. Extrahepatic bile duct atresia: how efficient is the hepatoporto-enterostomy? // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 1998. Vol. 8. P. 150–154.
41. Shalaby A., Makin E., Davenport M. Classification of the biliary atresia phenotype // *Pediatr. Int.* 2010. Vol. 52.
42. Silveira T.R., Salzano F.M., Donaldson P.T. et al. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993. Vol. 16. P. 114–117.
43. Smith B.M., Laberge J.M., Schreiber R. et al. Familial biliary atresia in three siblings including twins // *J. Pediatr. Surg.* 1991. Vol. 26. P. 1331–1333.
44. Soomro G.B., Abbas Z., Hassan M. et al. Is there any association of extra hepatic biliary atresia with cytomegalovirus or other infections? // *J. Pak. Med. Assoc.* 2011. Vol. 61. P. 281–283.
45. Steele M.I., Marshall C.M., Lloyd R.E., Randolph V.E. Reovirus 3 not detected by reverse transcriptase-mediated polymerase chain reaction analysis of preserved tissue from infants with cholestatic liver disease // *Hepatology.* 1995. Vol. 21. P. 697–702.
46. Vries W., Langen Z.J., Groen H. et al. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008 // *J. Pediatr.* 2012. Vol. 160. P. 638–644.
47. Xu Y., Yu J., Zhang R. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China // *Clin. Pediatr.* 2012. Vol. 51. P. 109–113.
48. Yamaquti D.C., Patricio F.R. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 23. P. 759–765.
49. Yoon P.W., Bresee J.S., Olney R.S. et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study // *Pediatrics.* 1997. Vol. 99. P. 376–382.