



Портальная гипертензия у детей: варикозное расширение вен высокого риска, первичная профилактика кровотечения и его последствия

Mathieu Duche^{1,2,*}, Beatrice Ducot^{3,4,5}, Oanez Ackermann¹, Florent Guerin⁶, Emmanuel Jacquemin^{1,7}, Olivier Bernard¹

¹ *Hepatology Pediatrique and Centre de Reference National de l'Atresie des Voies Biliaires, Hopital Bicetre, AP-HP and Universite Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicetre 94275, France;* ² *Radiologie Pediatrique, Hopital Bicetre, AP-HP, Le Kremlin-Bicetre 94275, France;* ³ *Sante Publique et Epidemiologie, Hopital Bicetre, AP-HP, Le Kremlin-Bicetre 94275, France;* ⁴ *Inserm, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Epidemiology of Reproduction and Children Development Team, 94276 Le Kremlin-Bicetre, France;* ⁵ *Universite Paris-Sud 11, UMRS 1018, 94276 Le Kremlin-Bicetre, France;* ⁶ *Chirurgie Pediatrique Hopital Bicetre, AP-HP and Universite Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicetre 94275, France;* ⁷ *Inserm U 1174, Hepatinov, Universite Paris-Sud 11, Orsay 91405, France*

Актуальность и цели. Первичная профилактика кровотечения у детей с портальной гипертензией — предмет споров, т. к. исследований ее безопасности и эффективности немного, эндоскопическая картина варикозно-расширенных вен (ВРВ) с высоким риском кровотечения при портальной гипертензии различной этиологии не изучена и считается, что первое кровотечение редко приводит к летальному исходу. Мы делимся своим опытом в данной области.

Методы. С 1989 по 2014 г. под нашим наблюдением находилось 1300 детей с портальной гипертензией, у которых регистрировались эндоскопические характеристики (ВРВ). К ВРВ высокого риска кровотечения относили ВРВ пищевода III степени, ВРВ II степени с признаком красных полос и ВРВ желудка. Спонтанное кровотечение произошло у 246 детей; 182 детям проведена первичная профилактика. Ее результаты оценивались продолжительностью свободного от кровотечения периода, общей выживаемостью и частотой угрожающих жизни осложнений кровотечения.

Ключевые слова: портальная гипертензия, дети, желудочно-кишечное кровотечение, первичная профилактика, атрезия желчных путей, цирроз, эндоскопия, трансплантация печени, обструкция воротной вены.

Получено 3 июня 2016 г.; получено с поправками 9 сентября 2016 г.; принято в печать 12 сентября 2016 г.; доступно онлайн с 20 сентября 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Service de Radiologie Pediatrique, Hopital Bicetre, 94275 Le Kremlin-Bicetre Cedex, France. Tel.: +33 145213122; fax: +33 145212816.

E-mail: mathieu.duche@aphp.fr (M. Duche).

Сокращения: ВРВ — варикозно-расширенные вены; ЖК — желудочно-кишечный; ТВПШ — трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование; ТП — трансплантация печени; ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

Результаты. При портальной гипертензии независимо от ее этиологии ВРВ высокого риска обнаружено у 96 % детей со спонтанными кровотечениями и у 11 % без кровотечений в отсутствие первичной профилактики ($p < 0,001$). Угрожающие жизни осложнения спонтанного кровотечения возникли у детей с циррозом и ВРВ высокого риска в 19 % случаев. Вероятность 10-летнего отсутствия кровотечений после первичной профилактики при ВРВ высокого риска составила 96 % при нецирротической портальной гипертензии и 72 % — при цирротической, вероятность 10-летней общей выживаемости — 100 и 93 % соответственно.

Выводы. При портальной гипертензии у детей кровотечение связано с ВРВ высокого риска, имеющим описанные в данной статье эндоскопические характеристики. Первичная профилактика кровотечения при наличии такого ВРВ эффективна и безопасна.

Резюме. При портальной гипертензии у детей риск кровотечения связан с большими размерами варикозных узлов, признаками растяжения на их поверхности и распространением ВРВ на желудок, но не зависит от возраста больных и этиологии портальной гипертензии. Первичная профилактика кровотечения при ВРВ высокого риска достижима хирургическим или эндоскопическим путем и снижает частоту осложнений и смертность.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

У взрослых первичная профилактика желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений при портальной гипертензии применяется широко [1]. В сообществе же гастроэнтерологов-педиатров концепция первичной профилактики кровотечения при портальной гипертензии у детей полной поддержки не находит по нескольким причинам

[2–5]: 1) отсутствие данных, позволяющих четко очертить эндоскопические характеристики пищеводно-желудочного варикозного расширения вен (ВРВ) с высоким риском кровотечения, оправдывающего первичную профилактику при портальной гипертензии любой этиологии; 2) отсутствие данных относительно эффективности и безопасности первичной профилактики кровотечений β-блокаторами, широко применяемой у взрослых; 3) необходимость по этой причине прибегать как к эндоскопическим вмешательствам на ВРВ, так и к хирургическим вмешательствам на портальных сосудах или трансъюгулярному внутрипеченочному портосистемному шунтированию (ТВПШ) при скудных данных об эффективности и безопасности их применения для первичной профилактики кровотечения у детей; 4) мнение о низкой смертности от первого эпизода кровотечения и незнание его осложнений у детей; 5) необходимость при атрезии желчных путей, самой частой причине цирроза у детей, трансплантации печени (ТП) в раннем возрасте, которая устраняет портальную гипертензию и терминальную печеночную недостаточность.

Мы уже сообщали об эндоскопических характеристиках ВРВ высокого риска при циррозе вследствие атрезии желчных путей у детей и опыте первичной профилактики кровотечения путем эндоскопической склеротерапии или перевязки варикозных узлов, свидетельствующем о ее эффективности и безопасности [6–8]. В данной статье обобщен опыт первичной профилактики в большой по численности группе детей с билиарной атрезией и портальной гипертензией иной этиологии, а также наблюдения угрожающих жизни последствий кровотечения и исходов ТП, выполненной в связи с ними, у детей с циррозом и ВРВ высокого риска.

Пациенты и методы

С июля 1989 г. по июнь 2014 г. у 1300 детей с поражениями печени разной этиологии на основании пальпируемой спленомегалии и/или ультрасонографических признаков диагностирована портальная гипертензия [9]. Всем детям с клиническими и/или ультрасонографическими признаками портальной гипертензии как минимум однократно выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). ЭГДС проводили под общей анестезией, а у детей 1–2 лет — под седацией мидазоламом интравенно в дозе 0,2–0,3 мг/кг. Эндоскопическую картину описывали и классифицировали по тем же признакам высокого риска ЖК-кровотечения, как и у взрослых [10, 11]: 1) числу и степени пищеводных варикозных узлов (I степень — при инсuffляции узлы плоские, II — при инсuffляции узлы плоскими не становятся, но от здоровой слизистой четко отграничены, III — при инсuffляции узлы остаются выпуклыми, они сливные или представляют собой псевдоопухли, перекрывающие просвет пищевода); 2) наличие признака красных полос на слизистой, оцениваемого по описанной ранее методике [12]; 3) наличие варикозных узлов по ходу кардии, отмеченных в положении ретрофлексии и характеризующихся как GOV1 или GOV2 по Sarin [13]; 4) наличие признаков портальной гипертензионной гастропатии. Все эндоскопические процедуры выполнялись одним и тем же эндоскопистом (Mathieu Duché) или под его контролем; критерии регистрации эндоскопической картины на протяжении всего периода исследования не менялись. В табл. 1 представлено распределение больных по этиологии портальной гипертензии и возрасту на момент диагностической эндоскопии. Родители или сами больные, если им уже исполни-

лось 18 лет, подписывали согласие на каждую эндоскопическую процедуру. В данное исследование включен 191 ребенок, уже описанный в предшествующих публикациях [6–8].

Характеристика эндоскопических признаков, связанных с ЖК-кровотечением

Спонтанное кровотечение (кровяная рвота или мелена) возникло в общей сложности у 246 детей. В эту часть исследования включены данные ближайшей к кровотечению эндоскопии, медианный срок между кровотечением и выполненной до или после него эндоскопией 11 дней. За период исследования 872 ребенка первичной профилактике (эндоскопической, хирургической или рентгенохирургической) не подвергались и кровотечений у них не возникло. У этих детей в исследование включены данные последней эндоскопии. В эту часть исследования не включены 182 ребенка, которым выполнена первичная профилактика кровотечения (рис. 1).

Сравнение эндоскопических характеристик между группами (например, между теми, у кого возникло спонтанное кровотечение, и теми, кто не подвергался первичной профилактике и у кого оно не возникло) проводилось по следующим показателям: степень ВРВ по эндоскопической классификации, наличие или отсутствие признака красных полос на слизистой пищевода, ВРВ по ходу кардии и портальная гипертензионная гастропатия или сочетание этих признаков, определяющих риск кровотечения, по данным ранее опубликованного исследования, у детей с атрезией желчных путей [6]. Как показатели высокого риска расценивались ВРВ пищевода III степени либо II степени с признаком красных полос и/или ВРВ по ходу кардии и ВРВ желудка, изолированное или в сочетании с ВРВ пищевода.

Угрожающие жизни осложнения кровотечения при ВРВ высокого риска у детей

Проанализированы данные медицинской документации у детей с ВРВ высокого риска, у которых возникло спонтанное кровотечение. Данные о связанных с кровотечением осложнениях за периоды до и после 2000 г. анализировались отдельно, чтобы выявить возможное влияние прогресса в ведении острых кровотечений. Как угрожающие жизни осложнения рассматривались те, что повлекли за собой смерть до ТП или потребовали экстренной ТП. В числе подобных осложнений были не поддающиеся остановке ЖК-кровотечение, декомпенсация печеночной недостаточности с острым ишемическим некрозом печени или без него, гепаторенальный синдром и тяжелая печеночная энцефалопатия. Антибиотики при кровотечениях назначали всем детям. Октреотид применяли с 1992 г., ТП от живых доноров-родственников, трансплантация редуцированной и расщепленной печени стали доступны с 1994, 1987 и 1990 гг. соответственно.

Первичная профилактика кровотечения при ВРВ высокого риска у детей

По мере накопления эндоскопических данных, позволяющих очертить признаки ВРВ, сопряженные с высоким риском кровотечения, мы стали шире применять первичную профилактику у детей с такими характеристиками. Всего первичная профилактика кровотечения была выполнена 170 детям с гастроэзофагеальным ВРВ высокого риска (см. рис. 1). В данную часть исследования не включены 12 детей, которым первичная профилактика была выполнена в отсутствие признаков высокого риска кровотечения. В зависимости от этиологии портальной гипертензии выполняли хирургические или рентгенохирургические вмешательства, эндоскопическую склеротерапию или перевязку вен. β-блокаторы не

Таблица 1. Характеристики детей с портальной гипертензией (n = 1300), которым была выполнена ЭГДС, по этиологии портальной гипертензии и возрасту к моменту эндоскопического исследования

Этиология поражения печени	Дети, подвергшиеся ЭГДС, n	Медиана (диапазон) возраста к моменту первой эндоскопии, лет	Дети с ВРВ высокого риска, n (%)	Медиана (диапазон) возраста к моменту эндоскопического выявления ВРВ высокого риска, лет
Цирроз	1076		346 (32)	
Атрезия желчных путей	734	1,0 (0,1–18,0)	266 (36)	1,2 (0,3–24,0)
Дефицит α1-антитрипсина	31	3,7 (0,4–16,0)	10 (32)	6,1 (0,9–12,0)
Муковисцидоз	31	12,8 (6,4–19,0)	19 (61)	13,3 (9,0–18,0)
Склерозирующий холангит	44	9,1 (0,5–16,0)	19 (43)	10 (2–17)
Синдром Алажиля	56	4,3 (0,5–17,0)	4 (7)	12,5 (0,8–16,0)
ПСВПХ типов 1 и 2	40	3,6 (0,4–16,0)	1 (2)	3 (НП)
ПСВПХ типа 3	25	6,6 (2,0–20,0)	9 (36)	10,1 (4,0–15,0)
Билиарный цирроз иной этиологии ^a	17	2,9 (0,5–13,0)	4 (23)	2,6 (0,9–6,0)
Метаболические нарушения ^b	29	8,3 (1,0–23,0)	3 (10)	10,8 (2,0–16,0)
Вирусный гепатит В или С	3	14 (12–16)	1 (33)	13,5 (НП)
Синдром Бадда—Киари и ВОБ	11	7,5 (1,7–20,0)	3 (27)	10,5 (8,0–14,0)
Аутоиммунный гепатит	46	11,3 (0,4–19,0)	3 (6)	12 (8–18)
Неустановленные причины	9	11,6 (2,0–15,0)	4 (44)	6 (2–12)
Не связанные с циррозом причины	224		158 (70)	
Обструкция воротной вены ^c	155	5,8 (0,3–18,0)	115 (74)	5,9 (0,3–16,0)
Врожденный фиброз печени	30	9,7 (0,8–17,0)	20 (66)	9,5 (3,0–15,0)
Облитерирующая портальная венопатия	36	10,9 (0,3–16,0)	21 (58)	10,1 (0,3–18,0)
Артериопортальный свищ	3	0,4 (0,3–0,5)	2 (66)	0,5 (0,4–0,5)

ВОБ — веноокклюзионная болезнь; НП — неприменимо; ПСВПХ — прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз.

^a В т. ч. врожденное расширение желчных протоков, синдром Жене, нефронофтиз, врожденный или послеоперационный стеноз внепеченочных желчных протоков, реакция «трансплантат против хозяина», приобретенная гипоплазия желчных канальцев, билиарный цирроз как осложнение парентерального питания или неустановленной этиологии.

^b В т. ч. наследственная тирозинемия типа 1, болезнь Вильсона, гликогеноз типов 3, 4 и 9, расстройства дыхательной цепи, болезнь накопления эфиров холестерина (дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана), пероксисомные расстройства, дефицит трансальдолазы.

^c За исключением осложненной циррозом внепеченочной обструкции воротной вены, врожденного фиброза печени и облитерирующей портальной венопатии.



Рис. 1. Схема обследования и ведения 1300 детей с портальной гипертензией различной этиологии, подвергавшихся диагностической ЭГДС за период с 1989 по 2014 г.

ОТП — ортотопическая трансплантация печени; ПФ2 — вторичная профилактика кровотечения.

* Кровотечение после первичной профилактики.

применяли. Хирургическое портосистемное шунтирование, рентгенохирургические вмешательства или наложение мезопортального анастомоза Рекса предпринимали после тщательной оценки доступности сосудов [9, 14, 15]. Через медианный срок 8 мес. после шунтирования проводили ЭГДС для контроля полноты регресса

ВРВ [15]. В дальнейшем ежегодно проводили УЗИ для проверки проходимости шунта и обследование для выявления других осложнений портальной гипертензии. Эндоскопическую первичную профилактику кровотечения выполняли по описанной ранее методике [7]. Как эрадикация ВРВ расценивались исчезновение всех

варикозных узлов в дистальной части пищевода или их редукция до мелких образований I степени белого цвета без признака красных полос и отсутствие желудочного ВРВ. Как ранее определялось ЖК-кровотечение, возникшее до устранения ВРВ или исчезновения эндоскопических признаков высокого риска, как рецидив — появление узлов высокого риска после устранения ВРВ. Первичная профилактика расценивалась как эффективная, если после нее не возникали ЖК-кровотечения и по данным эндоскопии отсутствовало ВРВ высокого риска. Безопасность первичной профилактики оценивали по тяжести эпизодов кровотечения в последующий период и вероятности 10-летней общей выживаемости. Для дальнейшего анализа детей с циррозом, которым была выполнена первичная профилактика, подразделяли на две группы соответственно возрасту, в котором эндоскопически диагностировано ВРВ высокого риска, — до 3 и старше 3 лет. Возрастная граница выбрана с учетом особо высокого риска кровотечения в раннем возрасте у детей с атрезией желчных путей и частой необходимостью у них в ранней ТП, особенно при неэффективности предшествующей операции Касаи (портоэнтеростомии) [6, 16, 17]. Кроме того, за период исследования (1989–2014 гг.) ТП выполнена 74 детям с циррозом и эндоскопической картиной ВРВ высокого риска, у которых кровотечений не было и первичная профилактика не проводилась, и 141 ребенку той же категории, перенесшему спонтанное ЖК-кровотечение. Оценивали также 10-летнюю общую выживаемость в обеих группах детей.

Статистический анализ

Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

Общую выживаемость и продолжительность периода без кровотечений анализировали по модели Каплана—Мейера. Продолжительность периода без кровотечений после первичной профилактики исчисляли с даты профилактического эндоскопического или хирургического вмешательства до даты кровотечения либо последней даты, относительно которой имелась информация, общую выживаемость — с даты ТП у детей, которые не имели до этого кровотечения и не подвергались профилактическому вмешательству, с даты профилактического вмешательства, даты спонтанного кровотечения до даты смерти или последней даты, относительно которой имелась информация.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Stata software, версия 13 (Stata Corp, США).

Результаты

Эндоскопические характеристики, сочетавшиеся с ЖК-кровотечением при портальной гипертензии любой этиологии

В табл. 2 представлены эндоскопические характеристики детей с портальной гипертензией, сгруппированных по признаку наличия или отсутствия кровотечения. В частоте каждой из характеристик между группами имеется значимая разница. Признаки высокого риска (ВРВ пищевода III либо II степени с признаком красных полос и/или варикозными узлами по ходу кардии; ВРВ желудка, изолированное или в сочетании с пищеводным) имелись у 238 (96 %) из 246 детей, у которых возникло спонтанное кровотечение, и у 96 (11 %) из 872, у которых оно за период исследования не возникло. Разницы в частоте признаков высокого риска при атрезии желчных путей и портальной гипертензии

Таблица 2. Эндоскопические характеристики ВРВ у 1118 детей с портальной гипертензией, в т. ч. у 246 перенесших спонтанные желудочно-кишечные кровотечения и у 872, у которых кровотечений в период обследования не было и которым первичная профилактика кровотечения не проводилась

Больные	Дети с данной характеристикой, у которых кровотечение не возникло, n (%)	Дети с данной характеристикой, у которых кровотечение возникло, n (%)	p
Дети с атрезией желчных путей (n = 641)			
Число детей	534	107	
ВРВ пищевода (степень)			< 0,001
0	151 (28)	0	
I	250 (47)	6 (6)	
II	116 (22)	44 (41)	
III	17 (3)	57 (53)	
Признак красных полос	65 (12)	90 (84)	< 0,001
ВРВ желудка по ходу кардии ^a	53 (10)	86 (80)	< 0,001
Портальная гипертензионная гастропатия	168 (31)	62 (58)	< 0,001
ВРВ высокого риска ^b	70 (13)	103 (96)	< 0,001
Дети с портальной гипертензией иной этиологии (n = 477)			
Число детей	338	139	
ВРВ пищевода (степень)			< 0,001
0	195 (58)	1 (0,7)	
I	91 (27)	3 (2)	
II	41 (12)	61 (44)	
III	11 (3)	74 (53)	
Признак красных полос	20 (6)	114 (83)	< 0,001
ВРВ желудка по ходу кардии ^a	16 (5)	93 (69)	< 0,001
Портальная гипертензионная гастропатия	57 (17)	74 (56)	< 0,001
ВРВ высокого риска ^b	26 (8)	135 (97)	< 0,001

Сравнение эндоскопических характеристик 641 ребенка с атрезией желчных путей и портальной гипертензией, из которых у 107 кровотечение возникло и у 534 — нет. Сравнение эндоскопических характеристик 477 детей с портальной гипертензией иной этиологии, у 139 из которых кровотечение возникло и у 338 — нет.

^a Определения GOV1 и GOV2 см. [13]; у 1 ребенка с врожденным фиброзом печени из группы перенесших кровотечение имелись только изолированные варикозные узлы желудка, соответствующие IGVI по приведенной в [13] классификации.

^b Высокому риску соответствует наличие по крайней мере одной из следующих характеристик: ВРВ пищевода III степени либо II степени с признаком красных полос и/или варикозными узлами по ходу кардии и ВРВ желудка, изолированное или в сочетании с пищеводным.

зии иной этиологии не было. Из 96 детей, у которых при наличии признаков высокого риска не возникло спонтанного кровотечения, 74 подверглись ТП через медианный срок 8 мес. (диапазон 3–183 мес.) после эндоскопии, их выявившей; 6 детей умерли по причинам, с варикозом не связанным, через медианный срок 30 дней (диапазон 3 дня — 10 лет) после эндоскопии; наблюдение 16 пациентов продолжается в клиниках для взрослых; остальные были из-под наблюдения

через медианный срок 26 мес. (диапазон 0–22 года) после эндоскопии (см. рис. 1). Из 8 детей без эндоскопических признаков ВРВ высокого риска, у которых возникло кровотечение, у 2 прогрессирование до высокого риска выявлено в другой клинике, куда они поступили с ЖК-кровотечением через 1 мес. (8-месячный ребенок с атрезией желчных путей) и через 6 лет после первой эндоскопии соответственно, у 1 кровотечение возникло в связи с синдромом Мэллори—Вейса, у 2 — из экстрапеченочных варикозных узлов и у 3 детей к моменту кровотечения имелись отдельные узлы II степени. Из 19 детей с кровотечением, которых не подвергли вторичной профилактике, 5 умерли непосредственно от кровотечения, 1 — по причине, не связанной с поражением печени, 2 — граждане других стран, где продолжают находиться под наблюдением, у 11 детей выполнена ТП.

Угрожающие жизни последствия кровотечения у детей с ВРВ высокого риска

За период исследования эндоскопическая картина ВРВ высокого риска была выявлена у 238 детей, у которых возникло кровотечение, в т. ч. у 141 ребенка с циррозом и у 97 — с нецирротической портальной гипертензией. В табл. 3 представлены связанные с ЖК-кровотечением угрожающие жизни события у 141 ребенка с циррозом. В 19 % случаев не поддающееся остановке кровотечение или наступившая вследствие кровотечения декомпенсация печеночной недостаточности повлекли за собой смерть до ТП или потребовали экстренной ТП. Смерть или ТП произошли через медианный срок 8 дней после кровотечения. Значимой разницы в частоте связанных со спонтанным кровотечением угрожающих жизни событий у детей с циррозом до и после 2000 г. не выявлено. Из 97 детей с нецирротической портальной гипертензией, у которых возникло спонтанное кровотечение, 2 умерли, т. к. оно не поддавалось остановке, оба до 2000 г.

Первичная профилактика кровотечения у детей с ВРВ высокого риска

За период исследования 170 детям с ВРВ высокого риска была выполнена первичная профилактика кровотечения путем открытых операций на портальных сосудах, эндоскопической перевязки и/или склеротерапии узлов либо рентгенохирургических вмешательств (см. рис. 1). Из них у 67 детей было ВРВ пищевода II степени, у 103 — III степени; признак красных полос имелся у 133 детей, ВРВ по ходу кардии — у 117, признаки портальной гипертензионной гастропатии — у 110. В табл. 4 представлены первоначальные вмешательства, выполненные с целью первичной профилактики у 50 детей с нецирротической портальной гипертензией. При обструкции воротной вены мы предпочитали проводить вмешательства на воротной вене (мезопортальный анастомоз Рекса или портосистемное шунтирование) во всех случаях, когда данные ангиографических исследований позволяли надеяться на

Таблица 3. Угрожающие жизни последствия спонтанного кровотечения у 141 ребенка с циррозом и ВРВ высокого риска (в т. ч. у 103 с атрезией желчных путей)

Дети с циррозом и ВРВ высокого риска, у которых произошло спонтанное кровотечение	141
Дети, у которых кровотечение повлекло за собой угрожающие жизни последствия ^a	27
Причины цирроза	
Атрезия желчных путей	18
Другие причины ^b	9
Медиана (диапазон) возраста к моменту события	17 мес. (5 мес. — 16 лет)
Средний (диапазон) уровень билирубина	343 (20–932) мкмоль
Тип события	
Некупируемое кровотечение (общее число детей)	16
Период	< 2000 г. ≥ 2000 г.
Число детей ^c	12 из 80 4 из 61
	$p = 0,1$
Другие события (общее число детей) ^d	
Период	< 2000 г. ≥ 2000 г.
Число детей ^c	6 из 80 5 из 61
	$p = 1,0$
Умерли до трансплантации (общее число детей)	
Период	< 2000 г. ≥ 2000 г.
Число детей ^c	10 из 80 2 из 61
	$p = 0,06$

^a Как угрожающие жизни последствия рассматривались те, которые привели к смерти до трансплантации печени (ТП) или потребовали экстренной ТП (смерть наступила через медианный срок 8 дней после кровотечения или через тот же медианный срок проведена ТП).

^b В т. ч. склерозирующий холангит ($n = 4$), синдром Алажиля ($n = 2$), муковисцидоз, парентеральное питание, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз типа 3 (по 1 ребенку).

^c Число детей, у которых произошло указанное событие от общего числа детей, у которых в данный период исследования (до или после 2000 г.) возникло спонтанное кровотечение.

^d Декомпенсация печеночной недостаточности с ишемическим некрозом печени или без него, гепаторенальный синдром или печеночная энцефалопатия.

успех, и при сочетанной билиопатии. Эндоскопическая перевязка или склеротерапия использовались преимущественно у детей раннего возраста и в случаях, когда данные ангиографии не позволяли надеяться на успех операции на портальных сосудах. 1 ребенку с тяжелым стенозом ствола воротной вены успешно проведено его рентгенохирургическое расширение. В период наблюдения (в среднем 5,5 года, диапазон 6 мес. — 24 года) после первого вмешательства с целью первичной профилактики все пациенты были живы. У 2 детей кровотечения возникли как до эндоскопического вмешательства, так и при рецидиве ВРВ высокого риска. В 4 случаях в связи с ранней или проявившейся в отдаленный период неудачей эндоскопической терапии потребовалась открытая хирургическое вмешательство: в 1 случае — мезопортальный анастомоз Рекса, в 3 — портосистемное шунтирование. 1 ребенку перевязка ВРВ проведена как повторное вмешательство после тромбоза портосистемного шунта, ранее созданного путем открытой операции.

Таблица 4. Причины поражения печени, тип первичного вмешательства по поводу портальной гипертензии и исходы у 50 детей с ее нецирротической этиологией и пищеводно-желудочным ВРВ высокого риска, подвергшихся первичной профилактике кровотечения

	Первичное вмешательство			
	Мезопортальный анастомоз Рекса (n = 10)	Портосистемное шунтирование (n = 16)	Перевязка или склеротерапия (n = 23)	Рентгенохирургическое вмешательство (n = 1)
Портальная обструкция (n = 37)	10	14	12	1
Врожденный фиброз печени (n = 6)			6	
Облитерирующая портальная венопатия (n = 7)		2	5	
Средний (диапазон) возраст к моменту вмешательства, лет	7,6 (2,2–13,6)	9,3 (1,8–16,2)	6,7 (0,3–16,9)	9,1 (НП)
Функционирующий шунт или анастомоз	9	15	НП	НП
Эрадикация варикозных узлов	9	15	22	1
Раннее кровотечение	0	0	1	0
Рецидив ВРВ высокого риска	0	0	6	0
Возникновение желудочного ВРВ	0	0	3	0
Желудочно-кишечное кровотечение после рецидива	0	0	1	0
Трансплантация печени	0	1 ^a	0	0
Средний срок (диапазон) наблюдения после первичного вмешательства, годы	4,8 (1,0–12,0)	8,1 (0,5–24,0)	4,1 (0,75–15,0)	9,5 (НП)
Смерть	0	0	0	0

НП — неприменимо.

^a Трансплантация печени в связи с гепатопульмональным синдромом через 10 лет после операции на портальных сосудах у больного с облитерирующей портальной венопатией.

Таблица 5. Этиология поражения печени, типы первичного вмешательства по поводу портальной гипертензии и исходы у 120 детей с циррозом и пищеводно-желудочным ВРВ высокого риска, подвергшихся первичной профилактике кровотечения

	Первичное вмешательство	
	Портосистемное шунтирование (n = 10)	Перевязка или склеротерапия (n = 110)
Атрезия желчных путей (n = 93)	3	90
Цирроз иной этиологии ^a (n = 27)	7	20
Средний (диапазон) возраст к моменту вмешательства, лет	13 (5–17)	2,7 (0,4–23,0)
Функционирующий шунт	9	НП
Эрадикация варикозных узлов	9	76
Раннее кровотечение	0	17
Рецидив ВРВ высокого риска	0	31
Возникновение желудочного ВРВ	0	2
Желудочно-кишечное кровотечение после рецидива	0	3
Трансплантация печени	2	68
Средний срок (диапазон) наблюдения после первичного вмешательства, годы	6 (3–11)	4,5 (0,1–20,0)
Смерть	0	8

НП — неприменимо.

^a В т. ч. муковисцидоз у 9 детей, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз типа 3 — у 5, склерозирующий холангит — у 4, дефицит α 1-антитрипсина — у 3 и другие причины — у 6.

В табл. 5 представлены вмешательства, проведенные с целью первичной профилактики 120 детям с циррозом. Портосистемное шунтирование выполнено 10 детям с хорошо компенсированным циррозом, у 1 из них произошел тромбоз шунта, позднее ему проведена ТП. 1 ребен-

ку с функционирующим шунтом позднее выполнена ТП в связи с портосистемной энцефалопатией. Все 10 детей до конца периода наблюдения были живы, ни у одного не возникло ЖК-кровотечение. Эндоскопическая перевязка или склеротерапия выполнены в общей сложности 110 детям. Эрадикация ВРВ была достигнута у 76 детей, но у 40 % из них наступил рецидив ВРВ высокого риска, потребовавший повторного эндоскопического вмешательства. 2 детям, у которых эрадикация ВРВ была достигнута после первого эндоскопического вмешательства, позднее проведено хирургическое портосистемное шунтирование (в 1 случае из-за энтеропатии с потерей белка, в другом — в связи с кровотечением из эктопических варикозных узлов). Из 34 детей, у которых эрадикация достигнута не была, 3 умерли, у 29 до того, как удалось достичь эрадикации, проведена ТП, 1 выбыл из-под наблюдения, у 1 оказалась безрезультатной 4-кратная эндоскопическая терапия, после чего к успеху привело ТВПШ. При эндоскопическом лечении отмечено 20 эпизодов кровотечения: 17 ранних и 3 после рецидивов ВРВ высокого риска. 5 из 17 ранних кровотечений были угрожающими жизни: 2 не поддавались остановке и 3 повлекли за собой острый ишемический некроз печени. 4 из 5 детей проведена экстренная ТП, пятый умер от некупируемого кровотечения, прежде чем удалось провести ТП (это произошло в самом начале периода исследования, когда опыта у нас было недостаточно; случай описан [8]). За период наблюдения в среднем 5 лет (диапазон 0–20 лет) умерло 8 из 120 детей, подвергшихся первичной профилактике. Об одном сказано выше, трое умерли до ТП (2 — от септического шока, не связанного с эндоскопическим вмешательством, и 1 — от атриовентрикулярной блокады во время инъекции этоксисклерола в варикозные узлы). Еще 4 ребенка умерли после ТП. Эндоскопическая первичная профилактика как до, так и после ТП ни разу не осложнилась перфорацией пи-

Таблица 6. Вероятность 10-летней общей выживаемости в зависимости от лечения портальной гипертензии у 335 детей с циррозом и эндоскопической картиной ВРВ высокого риска

Дети с ВРВ высокого риска	Лечение	Число детей	Дети с атрезией желчных путей	Средний уровень (диапазон) билирубина, мкмоль	Вероятность 10-летней выживаемости, %
Возраст < 3 лет (n = 181)	Трансплантация печени	48	46	331 (51–1200)	81
	Первичная профилактика кровотечения	56	55	328 (10–787)	84
	Помощь после ЖК-кровотечения	77	71	333 (10–931)	75
Возраст ≥ 3 лет (n = 154)	Трансплантация печени	26	15	198 (16–814)	92
	Первичная профилактика кровотечения	64	38	105 (5–609)	100
	Помощь после ЖК-кровотечения	64	32	150 (6–939)	77
Любого возраста (n = 335)	Трансплантация печени	74	61	242 (16–1200)	85
	Первичная профилактика кровотечения	120	93	208 (5–787)	93
	Помощь после ЖК-кровотечения	141	103	251 (6–939)	76

Трансплантация печени (ТП): у 74 детей, которым проведена ортотопическая ТП, спонтанных желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений до нее не было и лечение ВРВ не проводилось. Первичная профилактика кровотечения при отсутствии в анамнезе спонтанного ЖК-кровотечения: 110 детям проведена эндоскопическая перевязка и/или склеротерапия и 10 детям старше 3 лет — хирургическое портосистемное шунтирование. Помощь при спонтанном ЖК-кровотечении у 141 ребенка: 125 детей подверглись вторичной профилактике кровотечения (перевязке варикозных узлов, склеротерапии, операции на портальных сосудах или ТВПШ); 11 детям выполнена ТП; 5 детей от кровотечения умерли. В нижней части таблицы представлены результаты группы в целом (335 детей), в двух верхних — результаты в зависимости от возраста детей (< 3 и ≥ 3 лет) к моменту эндоскопии, выявившей ВРВ высокого риска.

щевода или желудка. В табл. 6 представлена вероятность 10-летней общей выживаемости у детей с циррозом и ВРВ высокого риска, получивших в период исследования первичную профилактику кровотечения, непосредственно ТП или помощь по поводу спонтанного кровотечения. Статистический анализ этих данных не проводился, т. к. исследование не было контролируемым, но результаты свидетельствуют о том, что первичная профилактика при циррозе с ВРВ высокого риска у детей более эффективно предотвращает кровотечения и связанную с ними угрозу жизни, чем непосредственная ТП или помощь в случае возникновения спонтанного кровотечения.

На рис. 2 представлена продолжительность периода без кровотечений и общая выживаемость двух контингентов детей с ВРВ высокого риска, подвергшихся первичной профилактике кровотечения. Вероятность 10-летнего отсутствия кровотечений при нецирротической портальной гипертензии составила 96 %, при цирротической — 72 %, вероятность 10-летней общей выживаемости — 100 и 93 % соответственно.

Обсуждение

Бытует основанное на литературных данных мнение, что первое ЖК-кровотечение крайне редко приводит к смерти и не дает осложнений [5]. Наши наблюдения за последние 15 лет, напротив, указывают, что ЖК-кровотечение может приводить к смерти и тяжелым осложнениям [18–21] даже в случаях, не сопровождавшихся желтухой [22]. Кроме того, не стоит недооценивать психологическую травму, которую наносит эпизод тяжелого кровотечения ребенку и его родителям [23]. Наше исследование показало, что у детей с циррозом риск смерти от первого кровотечения значителен. Спонтанное кровотечение сопровождается угрожающими жизни осложнениями приблизительно в 20 % случаев. Исходя из этого, мы полагаем, что упреждающая терапия кровотечения при ВРВ высокого риска повысит качество ведения детей с портальной

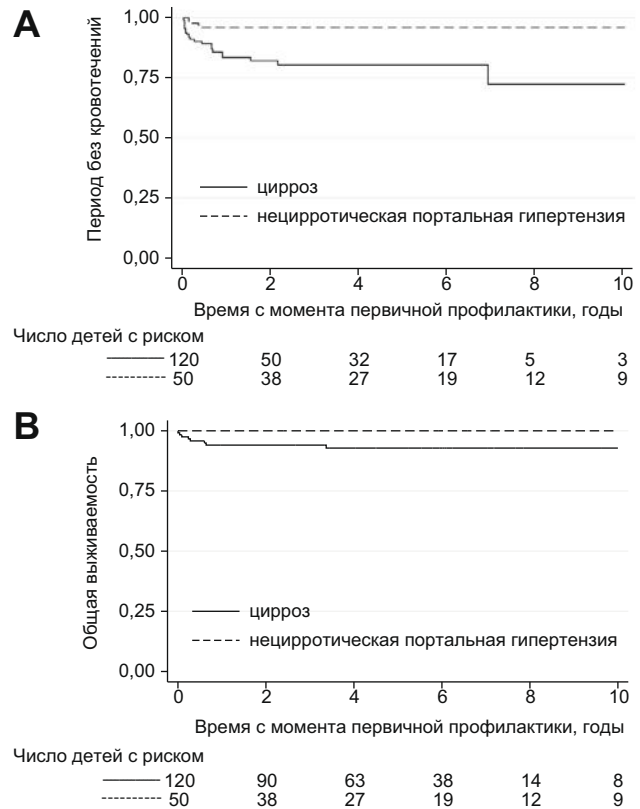


Рис. 2. Вероятность 10-летней выживаемости у 50 детей с нецирротической портальной гипертензией и у 120 детей с циррозом, получивших при ВРВ высокого риска первичную профилактику кровотечения. (Метод Каплана—Мейера.) (А) Продолжительность периода без кровотечений. (В) Общая выживаемость.

гипертензией различной этиологии. Такая терапия требует четкого определения эндоскопических характеристик ВРВ с высоким риском кровотечения. У взрослых, неза-

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

висимо от этиологии портальной гипертензии, таковыми считаются ВРВ пищевода III степени или II степени с признаком красных полос и ВРВ желудка [10–13]. Мы изложили результаты всесторонней оценки и регистрации по единым критериям эндоскопических характеристик ВРВ, сочетающихся с угрозой кровотечения, у большой группы детей на протяжении длительного периода. Эти результаты указывают, что описанные у взрослых эндоскопические характеристики высокого риска применимы и к детям. Описание эндоскопической картины должно включать степень ВРВ пищевода, наличие или отсутствие красных полос на покрывающей их слизистой и наличие или отсутствие желудочного ВРВ по ходу кардии. Недавно опубликовано консенсусное педиатрическое исследование относительно ВРВ пищевода [24]. Вопрос о том, надо ли искать указания на наличие пищевого ВРВ, прежде чем принять решение о проведении эндоскопии, и необходима ли эндоскопия при поражении печени со спленомегалией [26] или ультрасонографическими признаками портальной гипертензии [9] у детей, открыт для обсуждения, но мы, определяя показания к эндоскопии, пользуемся этими двумя признаками уже 30 лет.

Мы стали приверженцами первичной профилактики кровотечения у детей с ВРВ высокого риска, убедившись благодаря данному исследованию в ее эффективности и безопасности, так же как Goncalves et al., Celinska-Cedro et al. и Mitsunaga et al. [27–29]. У детей с внепеченочной обструкцией воротной вены эффективность мезопортального анастомоза Рекса [14, 15] оправдывает его применение всегда, когда оно возможно, при риске кровотечения. При невозможности наложения анастомоза Рекса, а также при врожденном фиброзе печени или при облитерирующей портальной венопатии показаны превентивная эндоскопическая терапия или шунтирование. Принимая решение о хирургическом или трансъюгулярном внутривенном портосистемном шунтировании, следует иметь в виду риск сердечно-сосудистых осложнений, образования печеночных узлов и портосистемной энцефалопатии [30–32]. Детям с циррозом, состояние которых требует трансплантации печени в ближайшее время, особенно детям раннего возраста с атрезией желчных путей, мы рекомендуем в ходе предтрансплантационного обследования проводить ЭГДС для точной оценки риска кровотечения. Наличие ВРВ высокого риска чревато угрожающими жизни осложнениями кровотечения. В этом случае, по нашему мнению, существует три возможности снизить риск кровотечения: безотлагательная ТП от живого донора [16], ускоренный поиск трупного трансплантата и/или профилактическая эндоскопическая терапия, чтобы снизить риск кровотечения в период ожидания ТП. У детей с циррозом, которым в обозримом будущем ТП не требуется, при наличии ВРВ высокого риска первичная профилактика кровотечения представляется наиболее подходящим выбором. Ценность наших рекомендаций ограничивает тот факт, что они не подкреплены данными контролируемых проспективных исследований, подобных выполненным у взрослых. Однако организовать такие исследования у детей сложно [2], т. к. состояния, приводящие к портальной гипертензии, в этой возрастной группе редки. Описанные нами эндоскопические характеристики вносят вклад в определение критериев для подобных исследований.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

M. Duche — концепция и план, сбор клинических и эндоскопических данных, анализ и интерпретация данных. V. Ducot — анализ и интерпретация данных, статистический анализ. O. Ackermann — сбор клинических данных. F. Guerin — сбор данных о хирургических вмешательствах. E. Jacquemin — редактирование статьи. O. Bernard — написание статьи, наблюдение за ходом исследования.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.006>.

Литература

- [1] Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.
- [2] Ling SC, Walters T, McKiernan PJ, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:254–261.
- [3] Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediatr Transplant* 2012;16:426–437.
- [4] Molleston JP, Shneider BL. Preventing bleeding in infants and children: is less more? *Gastroenterology* 2013;145:719–722.
- [5] Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology* 2016;63:1368–1380.
- [6] Duche M, Ducot B, Tournay E, et al. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology* 2010;139:1952–1960.
- [7] Duche M, Ducot B, Ackermann O, et al. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices with and without bleeding in children with biliary atresia. *Gastroenterology* 2013;145:801–807.
- [8] Duche M, Habes D, Rouleau P, et al. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 2008;67:732–737.
- [9] Pariente D, Franchi-Abella S. Paediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. *Pediatr Radiol* 2010;40:906–919.
- [10] Cales P, Zabotto B, Meskens C, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990;98:156–162.
- [11] Kleber G, Sauerbruch T, Ansari H, et al. Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 1991;100:1332–1337.
- [12] Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981;27:213–218.

- [13] Sarin SK, Lahoti D, Saxena S, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343–1349.
- [14] Di Francesco F, Grimaldi C, de Ville de Goyet J. Meso-Rex bypass—a procedure to cure prehepatic portal hypertension: the insight and the inside. *J Am Coll Surg* 2014;218:e23–e36.
- [15] Guerin F, Bidault V, Gonzales E, et al. Meso-Rex bypass for extrahepatic portal vein obstruction in children. *Br J Surg* 2013;100:1606–1613.
- [16] Wanty C, Helleputte T, Smets F, et al. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:537–543.
- [17] Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, et al. Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:574–579.
- [18] Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002;36:666–672.
- [19] De Vries W, de Langen ZJ, Aronson DC, et al. Mortality of biliary atresia in children not undergoing liver transplantation in the Netherlands. *Pediatr Transplant* 2011;15:176–183.
- [20] Elizabeth Parsons C, Nelson R, Book LS, et al. Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: a case-control study. *Liver Transpl* 2014;20:1468–1474.
- [21] Desai MS, Zainuer S, Kennedy C, et al. Cardiac structural and functional alterations in infants and children with biliary atresia, listed for liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1264–1272.
- [22] Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, et al. Indication of liver transplantation for jaundice-free biliary atresia with portal hypertension. *Ann Transplant* 2011;16:7–11.
- [23] Gana JC, Valentino PL, Morinville V, et al. Variation in care for children with esophageal varices: a study of physicians', patients', and families' approaches and attitudes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:751–755.
- [24] D'Antiga L, Betalli P, De Angelis P, et al. Interobserver agreement on endoscopic classification of oesophageal varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:176–181.
- [25] Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, et al. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology* 2011;141:2009–2016.
- [26] Fagundes ED, Ferreira AR, Roquete ML, et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:178–183.
- [27] Goncalves ME, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 2000;35:401–405.
- [28] Celinska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, et al. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg* 2003;38:1008–1011.
- [29] Mitsunaga T, Yoshida H, Kouchi K, et al. Pediatric gastroesophageal varices: treatment strategy and long-term results. *J Pediatr Surg* 2006;41:1980–1983.
- [30] Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, et al. Portopulmonary hypertension in liver disease presenting in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:346–354.
- [31] Tsimaratos M, Cloarec S, Roquelaure B, et al. Chronic renal failure and portal hypertension—is portosystemic shunt indicated? *Pediatr Nephrol* 2000;14:856–858.
- [32] Guerin F, Porras J, Fabre M, et al. Liver nodules after portal systemic shunt surgery for extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Pediatr Surg* 2009;44:1337–1343.