

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Vaikų retų ligų profilaktikos, diagnostikos ir gydymo

Metodinės rekomendacijos

TULŽIES LATAKŲ ATREZIJA: DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

2018 m.

Autoriai

Rūta Kučinskienė

Medicinos mokslų daktarė, docentė

Vaikų gastroenterologė

LSMUL KK Vaikų ligų klinika Vaikų gastroenterologijos sektorius

Rūta Rokaitė

Medicinos mokslų daktarė

Vaikų gastroenterologė - dietologė

LSMUL KK Vaikų ligų klinika Vaikų gastroenterologijos sektorius

TURINYS

1. APIBRĖŽIMAS IR KLASIFIKACIJA.....	5
2. EPIDEMIOLOGIJA.....	6
3. PATOGENEZĖ	6
4. DIAGNOSTIKA	8
4.1. Klinikiniai požymiai ir ligos įtarimas.....	8
4.2. Pagrindiniai diagnostikos metodai	9
5. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA	13
6. TULŽIES LATAKŲ ATREZIJOS KOMPLIKACIJOS.....	13
7. GYDYMAS.....	14
7.1. Hepatoportoenterostomija	14
7.2. Mityba	16
7.3. Vaistai.....	19
7.4. Portinės hipertenzijos gydymas.....	23
7.5. Ascito gydymas	24
7.6. Spontaninio bakterinio peritonito gydymas	25
7.7. Kepenų persodinimas	25
7.8. Skiepijimas.....	26
8. PROGNOZĖ.....	26
9. LITERATŪRA.....	27

SANTRUMPOS

TLA – tulžies latakų atrezija

DIDR – diizopropilo iminodiacto rūgštis

HPE - hepatoportoenterostomija

AST - asparagininė aminotferazė

ALT - alanininė aminotferazė

GGT – gamaglutamiltransferazė

ŠF – šarminė fosfatazė

INR – normalizuotas tarptautinis santykis (TNS)

SPA - protrombino laikas

CMV – citomegalo virusas

PGR - polimerazės grandininė reakcija

VGT - vidutinio ilgio grandinių trigliceridai

PH - portinė hipertenzija

HBS - hepatobiliarinė scintigrafija

ERCP - endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija

MRCP - magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija

ŠGAR - šakotos grandinės aminorūgštys

NRR - nepakeičiamos riebalų rūgštys

UDCA - ursodezoksicholinė rūgštis

IgG - imunoglobulinas

SBP - spontaninis bakterinis peritonitas

1. APIBRĖŽIMAS IR KLASIFIKACIJA

Tulžies latakų atrezija (TLA) - tai ekstrahepatinių tulžies latakų sumažėjimas bei progresuojanti obliteracinė cholangiopatija. Tai kūdikystėje išryškėjanti kepenų liga, kurios metu tulžies latakai gali būti neįprastai siauri, užblokuoti arba jų visai gali nebūti.

TLK -10-AM kodas - Q44.2.

ORPHA kodas – 30391.

TLA metu progresuoja idiopatinis nekrozinis uždegiminis procesas, apimantis ekstrahepatinių tulžies latakų sistemą, kuri gali būti pažeidžiama segmentiškai arba ištiesai. Ligai progresuojant, ekstrahepatiniai tulžies latakai užsikemša ir tulžies tėkmė nutrūksta, dėl to išsivysto cholestazė ir lėtinis kepenų pažeidimas. Bėgant laikui, vis labiau pažeidžiama ir intrahepatinių tulžies latakų sistema.

TLA yra dažniausia naujagimių geltos priežastis, kuomet reikia paliatyvios operacijos, o vėliau ir kepenų persodinimo operacijos.

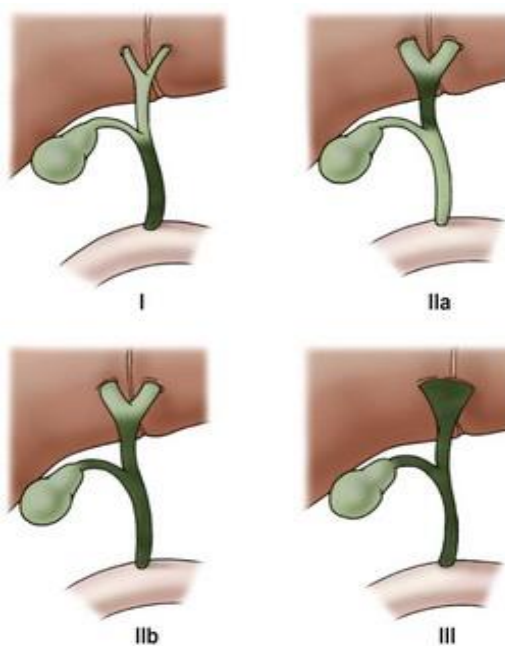
Mokslinėje literatūroje pateikiama daug įvairių TLA klasifikacijų, tačiau išsamiausia yra klasifikacija, grindžiama tulžies latakų anatomija. Šioje klasifikacijoje yra trys pagrindiniai atrezijų tipai (1 pav.):

I tipas – bendrojo tulžies latakų atrezija (5 proc. pacientų),

Ia tipas – bendrojo kepenų latakų atrezija,

Iib tipas - bendrojo tulžies latakų, tulžies pūslės latakų ir bendrojo kepenų latakų atrezija (2 proc. pacientų),

III tipas – bendrojo tulžies latakų, tulžies pūslės latakų ir bendrojo kepenų latakų atrezija iki kepenų vartų (> 90 proc. pacientų).



1 pav. TLA tipai pagal anatominius pokyčius (Lefkowitz JH. Biliary atresia. Mayo Clin Proc 1998;73:90–5)

Kita klasifikacijos sistema grindžiama su TLA susijusiomis vystymosi ydomis ir geltos pradžia. Išskiriama dviejų formų TLA:

1. *Sindrominė forma* (embrioninis tipas) – gelta atsiranda per pirmąsias 2 gyvenimo savaites ir dažnai ji susijusi su daugybinėmis didžiosiomis formavimosi ydomis. 10-20 proc. kūdikių, kartu su TLA turi ir įvairių kitų apsigimimų – asplenija, polisplenija (vadinama *BASM - Biliary Atresia Splenic Malformation*), žarnyno malrotacija, *situs inversus*, vartų vena aukščiau dvylikapirštės žarnos, nutrūkusi apatinė tuščioji vena, kepenys vidurio linijoje, įgimtos širdies ydos, inkstų anomalijos.
2. *Ne sindrominė forma* (perinatalinis tipas) – gelta išsivysto praėjus kelioms savaitėms (2-8 sav.) po gimimo ir paprastai nėra susijusių vystymosi ydų. Šios formos TLA sudaro 70-90 proc. visų TLA atvejų.
Daugeliu atvejų TLA yra izoliuota anomalija.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Cholestazinė gelta kūdikystėje pasireiškia maždaug 1:2500 kūdikių. Dažniausia cholestazinės geltos priežastis per pirmuosius 3 gyvenimo mėnesius yra TLA (25-40 proc.). TLA dažnis yra nuo 1 iš 6 000 iki 1 iš 19 000 gyvų naujagimių, priklausomai nuo šalies. Jungtinėse Amerikos Valstijose dažnis yra 1 iš 12 000, Kanadoje - 1 iš 19 000, Europoje - 1 iš 18 000. Lietuvoje kasmet gimsta 2–3 vaikai, sergantys TLA. Didžiausias dažnis yra tarp azijiečių. Taivane TLA dažnis – 1 atvejis iš 6000 gyvų naujagimių. Su TLA gimsta daugiau mergaičių nei berniukų. Epidemiologiniais tyrimais nustatyta, kad kūdikiai su TLA dažniau gimsta juodaodėms moterims nei baltaodėms. Šie rasiniai skirtumai galimi dėl genetinių, socialinių-ekonominių ir aplinkos veiksnių. Švedijos nacionalinės duomenų bazės duomenimis pagrįstas epidemiologinis tyrimas nustatė, kad vyresnis motinos amžius (daugiau kaip 34 metai), mažiausiai 4 gimdymai, neišnešiotumas (22-32 gestacinės savaitės) ir maži pagal gestacinį amžių augimo parametrai buvo susiję su didesne TLA rizika. Tačiau šeimoje gimsta tik vienas vaikas dvynukų poroje ar tik vienas vaikas toje pačioje šeimoje.

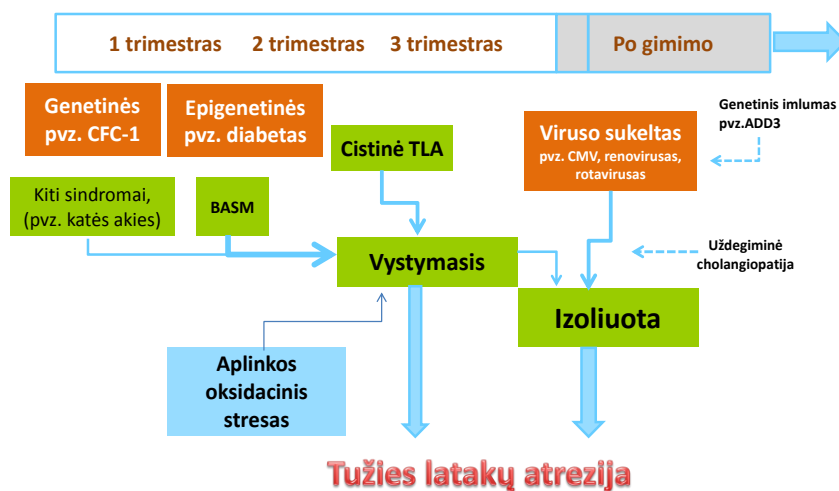
3. PATOGENEZĖ

TLA priežastys iki šiol nėra žinomos, bet greičiausiai jos yra daugiaveiksnės. Mokslininkų yra siūlomi keturi mechanizmai:

1. defektai dėl virusinių infekcijų,
2. pažeidimai dėl toksinų,
3. imuninio ir autoimuninio reguliavimo sutrikimai,
4. genetinis polinkis.

Visos šios priežastys gali būti susijusios tarpusavyje ir yra galvojama, kad TLA iš tiesų gali būti kelios ligos su tuo pačiu fenotipu. Šią teoriją pagrindžia ir tai, kad ligos pasireiškimo laikas, ligos progresavimo greitis ir fenotipas gali būti skirtingi, daugumai pacientų randama tik TLA, o nedidelei daliai ir kitos susijusios vystymosi ydos.

Manoma, kad TLA yra etiologinio heterogeniškumo pavyzdys (2 pav.)



2 pav. TLA etiologinio heterogeniškumo hipotezės schema

Virusai

Su šia liga yra siejami įvairūs virusai, tai ir *reovirusas*, *rotavirusas*, *citomegalo virusas*, *žmogaus papilomos virusas*. Iš visų šių virusų ryšys su *reovirusu* yra stipriausias, tačiau trūksta įtikinamų įrodymų. Virusų įrodymą sunkina tai, kad nors virusinė infekcija ir gali sukelti uždegimo vystymąsi ir TLA, tuo metu, kai pacientui diagnozuojama TLA, viruso gali jau ir nebūti. Kai kurie tyrimai rodo, kad virusinė infekcija gali būti tik antrinė priežastis, o ne konkreti priežastis.

Toksinai

Pranešimai, kad TLA dažniau pasitaiko tam tikrose geografinėse vietovėse, daugiausia miestuose, rodo galimą ryšį su toksinais. Tačiau iki šiol nenustatyta, koks tai galėtų būti toksinas.

Imuniniai veiksniai

Kai kurie mokslininkai iškėlė teoriją, kad TLA sukelia imuninio ir autoimuninio reguliavimo sutrikimai, atsiradę po pradinio pažeidimo, pvz., po virusinės infekcijos. Imunohistocheminiu būdu nudažius kūdikių, kuriems yra TLA, kepenų mėginius nustatyta, kad juose yra padidėjęs kiekis $CD4+$ ir $CD8+$ T limfocitų, taip pat $CD68+$ Kupferio ląstelių, palyginti su normalių kontrolinės grupės asmenų mėginiais. Be to, nustatyta sustiprėjusi uždegiminių citokinų (*IL-2*, *IL-12*, *interferono γ* ir *navikų nekrozės faktoriaus α*) gamyba.

Genetiniai veiksniai

Paprastai TLA nelaikoma paveldimu sutrikimu, tačiau genetinių veiksnių įtaka TLA šiuo metu intensyviai tyrinėjama. Atskiri tyrimai rodo, kad genetiniai veiksniai gali turėti reikšmės TLA. Genetinės mutacijos, dėl kurių atsiranda defektų morfogenezei, gali būti svarbios sindrominei TLA. Iki šiol atlikti dvynių tyrimai rodo, kad požymis dažniausiai diskordantiškas.

TLA dažniau pasitaiko kai kuriose Azijos populiacijose, taigi įmanoma, kad azijiečiai turi kai kurių genetinių polimorfizmų, didinančių polinkį į TLA. Tai apima *CFC1*, *ICAM1*, *makrofagų migracijos slopinamojo faktoriaus* geną, *CD14 endotoksino receptoriaus* geną ir *hepcidino antimikrobinį peptidinį* geną. TLA su blužnies vystymosi yda gali būti susiję *CFC1* bei *Inversino* genai. Kinijoje atliktas tyrimas parodė tvirtą ryšį TLA su vienu nukleotido polimorfizmu rs17095355 chromosomoje 10q24.2. Naujausiame viso genomo tyrime nustatytas TLA pažeidimo lokusas 10q24.2 chromosomoje, šalia *Adducin 3 (ADD3)* ir *X-prolilaminopeptidazė 1 (XPNPEP1)* genų. Mokslininkai teigia, kad būtent šie du genai (*ADD3* ir *XPNPEP1*) gali turėti reikšmės TLA išsivystymui.

Kai kurie mokslininkai iškėlė hipotezę, kad TLA gali būti daugelio pakopinių pažeidimų rezultatas, kai toksinis ar virusinis pažeidimas genetinį polinkį turintiems asmenims sukelia TLA

4. DIAGNOSTIKA

4.1. Klinikiniai požymiai ir ligos įtarimas

Kūdikiai su TLA paprastai būna sveiki, kai gimsta. Paprastai ligos simptomai pasireiškia per pirmąsias 2 savaites po gimimo.

Pirmasis TLA požymis yra gelta. Gelta paprastai pasireiškia per 1-2 gyvenimo savaitę, bet galima ir iškart po gimimo. Gelta išliekanti ilgiau nei dvi savaites, neturėtų būti laikoma fiziologine, ypač jei bendrojo bilirubino padidėjimas daugiausia priklauso nuo tiesioginės bilirubino frakcijos. Galimi ir kiti simptomai ir požymiai, bet jie gali būti įvairūs ir atsirasti vėliau (1 lentelė).

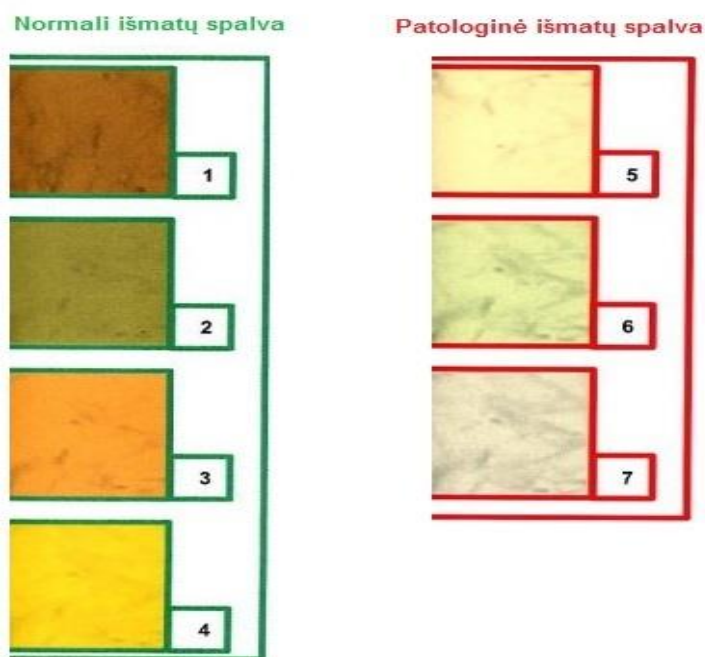
1 lentelė. TLA simptomai ir požymiai [Bishop W.P. Vaikų gastroenterologija. Vaistų žinios, 2012]

Simptomas/požymis	Pradžios laikas	Komentarai
Gelta	Anksti	Dėl konjuguotos hiperbilirubinemijos; gali būti sunku vertinti, jei kūdikis yra tamsiaodis
Acholinės išmatos	Įvairiai	Spalva gali būti skirtinga, apžiūrint skirtingomis dienomis
Tamsus šlapimas	Anksti	Atsiranda dėl bilirubino išsiskyrimo su šlapimu. Dėl šlapimo išmatos sauskelnėse gali atrodyti tamsesnės, nei yra iš tikrųjų
Hepatomegalija	Įvairiai	Gali būti, gali ir nebūti
Splenomegalija	Vėlai	Retai pirmaisiais gyvenimo mėnesiais
Niežulys	Vėlai	Retai pirmaisiais gyvenimo mėnesiais
Ascitas	Vėlai	Retai pirmaisiais gyvenimo mėnesiais

Daugeliu atvejų TLA sergantys naujagimiai gimsta išnešioti, yra normalaus gimimo svorio ir iš pradžių auga normaliai bei atrodo sveiki. Nors naujagimiai yra aktyvūs ir jų augimas paprastai yra normalus per pirmuosius kelis mėnesius, tačiau anemija, nepakankama mityba ir augimo sulėtėjimas vystosi palaipsniui dėl riebaluose tirpių vitaminų malabsorbcijos. Ryškėjant geltai, gali kūdikis tapti dirgus, sustoti svorio augimas.

70-80 proc. TLA sergančių vaikų kitų vystymosi ydų neturi, iš tų, kurie šias ydas turi, maždaug pusei yra TLA su blužnies vystymosi yda.

TLA turėtų būti įtariama jei naujagimui yra stebima gelta ir acholiškos išmatos (3 pav.)



3 pav. Kūdikio išmatų spalvos skalė

4.2. Pagrindiniai diagnostikos metodai

Apie 15 proc. visų naujagimių iki 2 savaičių amžiaus atsiranda akimi matoma gelta. Daugeliu atvejų gelta yra dėl padidėjusios nekonjuguoto bilirubino koncentracijos, susijusios su motinos pieno ar fiziologine gelta. Tuo tarpu cholestazinė gelta kūdikystėje yra reta, bet visada patologinė, rodanti kepenų ir tulžies pūslės disfunkciją. Neatlikus laboratorinių tyrimų, neįmanoma atskirti motinos pieno geltos nuo cholestazės. Todėl visiems kūdikiams, kuriems gelta tęsiasi ilgiau kaip 2 savaites, reikia atlikti bilirubino ir jo frakcijos tyrimus. Padidėjus konjuguoto arba tiesioginio bilirubino koncentracijai, kuri apibrėžiama kaip didesnė nei 17 $\mu\text{mol/l}$ ar daugiau kaip 20 proc. bendrojo bilirubino koncentracijos, reikia atlikti išsamius tyrimus, o preliminari diagnozė būtų TLA, kol neįrodyta kita priežastis. TLK diagnozę reikia nustatyti kuo anksčiau, nes paliatyvios chirurginės operacijos rezultatai yra geresni kuo anksčiau

ji atliekama. Kūdikį, kuriam nustatyta konjuguota hiperbilirubinemija, turi konsultuoti gydytojas vaikų gastroenterologas ir turi būti skirti detalesni tyrimai (2 lentelė, 1 schema).

Atliekami pagrindiniai *laboratoriniai tyrimai*:

- bendras kraujo tyrimas - gali būti mažas trombocitų ar leukocitų skaičius, tai dažniau pažengusios kepenų ligos atveju.
- bilirubinas ir jo frakcijos – bendrojo bilirubino koncentracija gali būti įvairi, bet TLA atveju ji retai būna didesnė nei 340 $\mu\text{mol/l}$.
- kepenų fermentai – padidėjusios koncentracijos AST, ALT, GGT, ŠF. ALT ir AST kiekiai gali būti įvairūs, nors TLA būdinga, kad jų koncentracijos nebūna aukštesnės nei 15 kartų virš normos ribų. GGT koncentracija padidėja, esant bet kokios kilmės cholestazei, bet TLA būdinga GGT apie 100-300 IU/l.
- koagulograma (SPA, INR) – ankstyvose stadijose daugeliui kūdikių koagulopatijos nėra.

Pilvo ultragarsinis ištyrimas – tai lengvas ir neinvazinis tyrimas, kuriuo galime įvertinti tulžies latakų pažeidimus, choledochocistos buvimą, tulžies pūslės nebuvimą, įvertinti pažengusios kepenų ar kraujagyslių ligos požymius ir /arba blužnies anomalijas. Ultragarsinis tyrimas paprastai yra pirminis tyrimas pacientams, kuriems yra įtariama TLA.

Daugelyje lignoninių, bet ne visur, atliekama *kepenų scintigrafija*, ar kitaip dar vadinamas *DIDR (diizopropilo iminodiacro rūgštis)* tyrimas). Šis tyrimas nėra specifinis TLA, nes sergant kitomis ligomis kuomet yra cholestazė, žymens išsiskyrimas taip pat sutrinka. Jei žymuo per 24 val. neišsiskiria, tuomet reikia tolimesnių tyrimų.

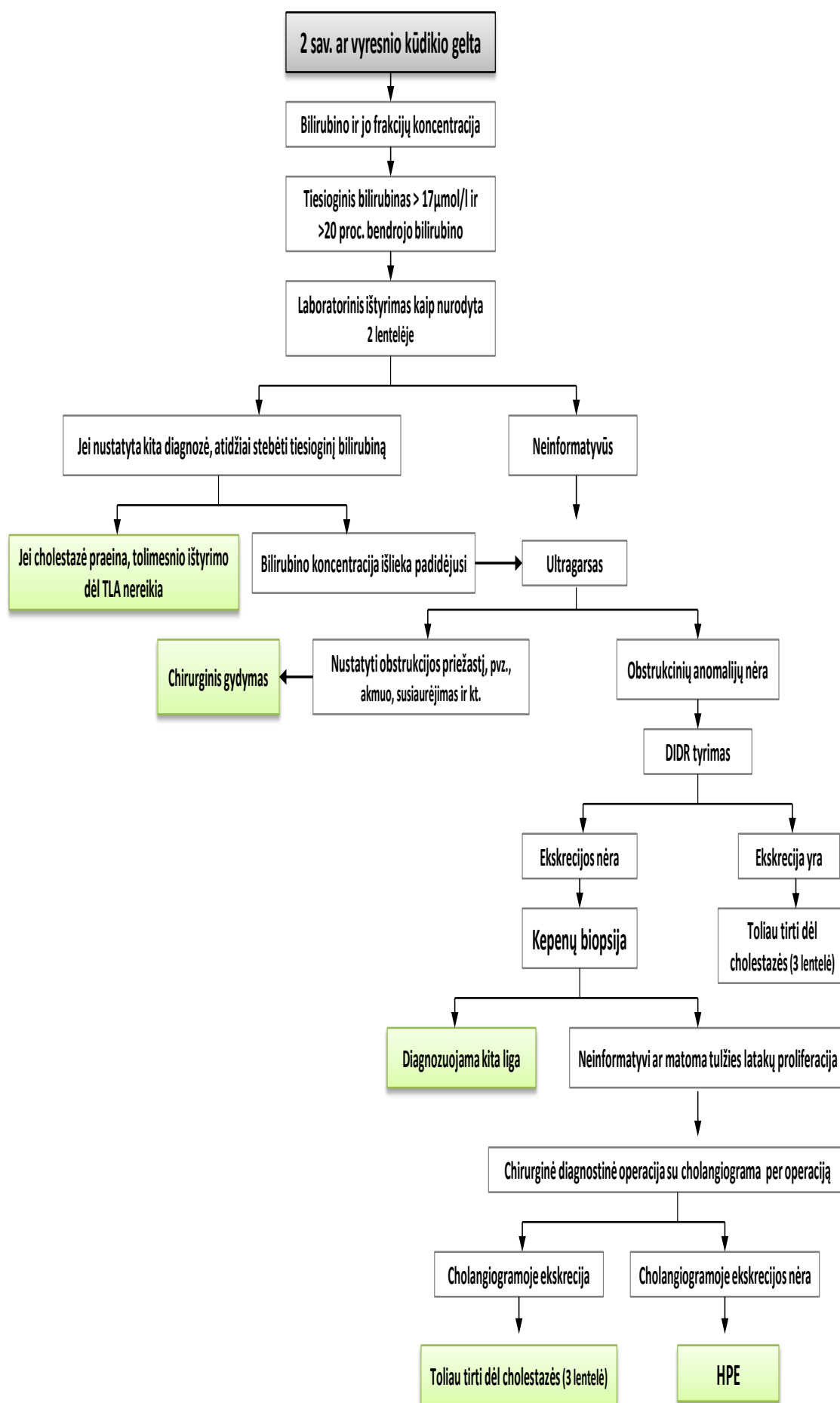
Perkutaninė kepenų biopsija yra labai patikima. Kepenų biopsijos jautrumas nustatant TLA 100 proc., specifiškumas 94,3 proc. Pagrindiniai TLA požymiai yra tulžies latakų užsikimšimas, proliferacija, portalinė edema ir (arba) fibrozė. Tulžies latakų proliferacija kepenų bioptate leidžia įtarti, bet ne diagnozuoti TLA. Kepenų biopsija gali padėti atmesti ir kitas ligas, pvz., tulžies latakų trūkumas gali rodyti *Alagille* sindromą.

Hepatobiliarinė scintigrafija (HBS) naudojama patvirtinti tulžies pratekėjimą, bet gali būti ribojama dėl jos mažo specifiškumo (68,5-72,2 proc.).

Chirurginė, perkutaninė ar endoskopinė cholangiografija. Visiems pacientams, kuriems įtariama TLA, reikėtų atlikti *cholangiogramą*, kuri yra „auksinis“ TLA diagnostikos standartas, diagnostinis tikslumas yra 100 proc. Perkutaninė transhepatinė cholangiografija yra techniškai sudėtinga procedūra, todėl dažniausiai cholangiograma atliekama operacijos metu. Atliekant šį tyrimą, kontrastas įšvirkščiamas į tulžies pūslę ir tiriama, ar kontrastas nuteka į dvylikapirštę žarną ir ar bendrasis tulžies latakas bei kepenų latakas yra praeinami. Jei cholangiograma atliekama per operaciją ir nustatoma, kad kontrasto į dvylikapirštę žarną neišsiskiria, chirurgas turėtų iš karto atlikti ir paliatyvią operaciją *hepatoportoenterostomiją* (HPE).

Nors *ERCP* veiksminga TLA atveju (jautrumas 86-100 proc., specifiškumas 87-94 proc.), tačiau šio tyrimo atlikimui reikalinga specifinė kūdikių endoskopijos įranga, pilnas kūdikio užmigdymas bei patyręs endoskopusotojas. ERCP pranašumas prieš kitų tipų cholangiogramas nebuvo įrodytas.

Diagnozuojant TLA, gali būti naudinga *magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija* (MRCP). Tyrimai rodo, kad šio metodo jautrumas ir specifiškumas atitinkamai yra 90 proc. ir 77 proc.



1 schema. Ištyrimo dėl TLA algoritmas [Bishop W.P. Vaikų gastroenterologija. Vaistų žinios, 2012]

2 lentelė. Kūdikio ištyrimas, esant konjuguotai hiperbilirubinemijai [Bishop W.P. Vaikų gastroenterologija. Vaistų žinios, 2012]

Tyrimas	Kada atlikti	Rezultato reikšmė
Bendras kraujo tyrimas	A	Ligai pažengus, mažas trombocitų ir leukocitų skaičius.
ALT, AST, GGT, ŠF	A	Esant TLA, neproporcingas GGT koncentracijos padidėjimas
SPA, INR	A	Patologija, jei SPA >14 sekundžių, o INR >1,5. Paprastai pakinta tik esant pažengusiai ligai dėl TLA. Dažniausiai pakinta nedaug, tinka gydymas vitaminu K.
Kraujo pasėlis	A	
Visuotinis naujagimių tikrinimas (<i>galaktozemija, hipotireozė, cistinė fibrozė, medžiagų apykaitos ligos</i>)	A	TLA atveju norma; kitų ligų atveju TLA nebūtinai galima atmesti.
Pilvo ultragarsinis ištyrimas	A	+/- trikampio raiščio (fibrozavusio latako liekanos kepenų vartuose) požymis, tulžies pūslės nebuvimas, hepatomegalija, esant TLA. Paprastai echostruktūra TLA atveju normali.
Kepenų scintigrafija arba kitaip vadinamas DIDR tyrimas	A	Jei vyksta žymens ekskrecija į žarnyną 24 val. laikotarpiu, TLA galima atmesti. Jei žymuo neišsiskiria, reikėtų atlikti kepenų biopsiją. Jei tyrimas atliekamas ankstyvoje TLA fazėje, žymens ekskrecija galima (nors ir lėta). Šis tyrimas nėra specifinis TLA.
Perkutaninė kepenų biopsija	A	Esant TLA, klasikiniu atveju stebima tulžies latakėlių proliferacija su tulžies kamščiais. Jei šių radinių nėra, TLA atmesti negalima. Ankstyvose TLA stadijose histologiniai pokyčiai gali būti nespecifiški ir panašūs į kitų ligų.
Cholangiograma per operaciją	A	Įtariant TLA, reikia atlikti cholangiografiją, kuri yra „auksinis“ TLA diagnostikos standartas. Esant TLA, kontrastas nenuteka į plonąją žarną.
Alfa 1 antitripsino kiekis	A	Esant alfa 1 antitripsino trūkumui, koncentracija sumažėjusi.
Šlapimo pasėlis	A	Šlapimo takų infekcija gali pasireikšti konjuguota hiperbilirubinemija.
Sukcinilacetonas šlapime	B	Teigiamas, esant tirozinemijai.
Organinės rūgštys šlapime	B	Teigiamas, esant organinėms acidurijoms.
Tulžies rūgštys šlapime	B	Sutrikusi, kai yra tulžies rūgščių sintezės defektų. Svarbu tyrimą atlikti prieš paskiriant ursodeoksicholinės rūgšties.
CMV PGR šlapime (kraujyje?)	B	Po gimimo įgyta CMV infekcija yra dažna ir, jei virusas nustatomas, tai neturėtų sustabdyti nuo tolesnio ištyrimo dėl TLA.
Redukuojančios medžiagos šlapime	B	Jei teigiamas neseniai maitintam vaikui, įtarti galaktozemiją.
Krūtinės rentgenograma	B	Esant <i>Alagille</i> sindromui stebimi peteliškės formos stuburo slanksteliai ar <i>hemivertebrae</i> .
Oftalmologinis ištyrimas	B	Užpakaliniam <i>embryotoxon</i> atmesti, kuris stebimas esant <i>Alagille</i> sindromui.
Aminorūgštys plazmoje	B	Padidėjusi fenilalanino ir metionino koncentracija, esant I tipo tirozinemijai.
Laktatas / piruvatas	C	Didelės laktato koncentracijos ir padidėjęs laktato / piruvato santykis rodo mitochondrinę ligą.
Prakaito tyrimas, kasos elastazė išmatose	C	Tiriant dėl cistinės fibrozės.
Kortizolis	C	Sumažėjusi koncentracija, esant hipopituuitarizmui.

A - tyrimai, atliekami pirmiausia; **B** – vėlesni tyrimai, neinvazinius galima atlikti kartu su A, bet jų rezultatų iki atliekant cholangiogramą laukti nereikėtų; **C** – vėliausi tyrimai, galima atlikti po cholangiogramos.

5. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Diferencinė konjuguotos hiperbilirubinemijos diagnostika kūdikystėje yra plati (3 lentelė). Kūdikiams, kuriems yra cholestazė, pirmiausiai reikia įsitikinti ar nesergama tokiomis ligomis, kaip sepsis, medžiagų apykaitos sutrikimai ir endokrinopatijos, kurioms reikia skubaus gydymo.

3 lentelė. Naujagimių cholestazės diferencinė diagnostika [Bishop W.P. Vaikų gastroenterologija. Vaistų žinios, 2012]

<i>Ligos, kuriomis sergant reikia skubios medicininės pagalbos</i>	<i>Ligos, kuriomis sergant reikia palaikomojo gydymo</i>
TLA Bakterinė infekcija Sepsis, šlapimo takų infekcija, tuberkuliozė, <i>Listeria, Treponema pallidum</i> Hipotiroidizmas Panhipopituitarizmas Galaktozemija Tirozinemija Glikogeno kaupimo liga Fruktozemija <i>Caroli</i> liga Histiocitozė X Išemija dėl įgimtos širdies ydos Jatrogeninė hipermetioninemija Lipigų apykaitos sutrikimai (<i>Wolman, Niemann Pick, Gaucher</i> ligos) Tulžies rūgščių sintezės defektai Šlapalo ciklo sutrikimai (arginazės trūkumai)	<i>Kitokia ekstrahepatinė obstrukcija</i> Tulžies latakų cistos, susiaurėjimai ar navikai, savaiminė bendrojo tulžies latakų perforacija, tulžies takų akmenligė, naujagimių sklerozuojantis cholangitas <i>Virusinis hepatitas</i> CMV, ŽIV, hepatitas B, EBV, HSV, enterovirusai, echovirusai, raudonukė, parvovirusai, adenovirusai, toksoplazmozė, sifilis, žmogaus herpes virusas 6, reovirusas 3, paramiksovirusas, vėjaraupiai Su parenteriniu maitinimu susijusi cholestazė Vaistai Mitochondrinės ligos Idiopatinis naujagimių hepatitas Alfa 1 antitripsino trūkumas Cistinė fibrozė <i>Alagille</i> sindromas Nesindrominis skiltelinčių tulžies latakėlių neišsivystymas 21-os, 17-os, 18-os chromosomos trisomija <i>Turner</i> sindromas Gerybinė pasikartojanti intrahepatinė cholestazė Naujagimių <i>Dubin-Johnson</i> sindromas (MRP2 trūkumas) Progresuojanti šeiminė intrahepatinė cholestazė Įgimta kepenų fibrozė ir autosominė recesyvinė policistinė inkstų liga Peroksisominės ligos (<i>Zellweger</i> sindromas) Naujagimių geležies kaupimo liga Naujagimių sisteminė raudonoji vilkligė

6. TULŽIES LATAKŲ ATREZIJOS KOMPLIKACIJOS

TLA komplikacijos yra prastas svorio augimas ir mitybos nepakankamumas, kepenų cirozė ir su ja susijusios komplikacijos bei kepenų nepakankamumas.

Nepakankama mityba ir su tuo susijusios augimo problemos aptariamoms skyriuje 7.2 *Mityba*. Vaikams, kuriems yra TLA, kepenų cirozė gali sukelti komplikacijų, tarp jų ir portinę hipertenziją. Jos metu būna aukštas kraujospūdis portinėje venoje (*v. portae*), kurioje pernešamas kraujas iš žarnyno į kepenis. Portinė hipertenzija gali sukelti specifines komplikacijas:

- ascitą - skysčio, kurio infekcija gali būti labai pavojinga, kaupimąsi pilve;
- varikozes - išsiplėtusias kraujagysles, kurios gali išsivystyti stemplėje, skrandyje ar abiejose vietose kartu; varikozės gali trūkti ir sukelti gyvybei pavojingą kraujavimą iš virškinamojo trakto.

Kūdikiams ir vaikams, sergantiems kepenų nepakankamumu, reikia persodinti kepenis, kad galėtų jie išgyventi.

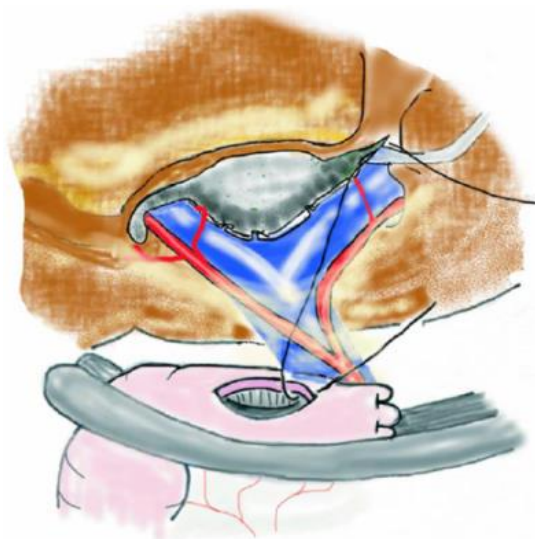
Negydomiems kūdikiams su TLA per 6 mėn. gali išsivystyti kepenų cirozė ir 1 metų amžiuje kepenų nepakankamumas. Anksti atlikta hepatoportoenterostomija (HPE) gali sulėtinti arba kai kuriais atvejais užkirsti kelią kepenų cirozės ir kepenų nepakankamumo vystymuisi. Net ir po HPE, maždaug pusei vaikų, kuriems yra TLA, kepenų persodinimo prireiks iki 2 metų amžiaus, dviems trečdaliams vaikų kepenų persodinimas bus reikalingas vaikystėje.

7. GYDYMAS

7.1. Hepatoportoenterostomija

Patvirtinus TLA, reikia kuo skubiau atlikti operaciją – hepatoportoenterostomiją (HPE). Moksliniais tyrimais nustatyta, kad optimalus laikas, kuomet reikia atlikti HPE, yra tarp 45-60 gyvenimo dienos. Tačiau yra įrodymų, kad tiems kūdikiams, kuriems operacijos yra jau atliktos iki 45 ar net iki 30 gyvenimo dienos, tolimesni rezultatai yra geresni. Priešingai, kūdikiams HPE atlikus po 90-120 gyvenimo dienos, mažiau tikėtina, kad jiems ši operacija bus naudinga. Kuo anksčiau atlikta HPE, tuo rezultatai geresni.

Dažniausias HPE tipas yra *Kasai* operacija, kurią 1951 m. sukūrė vaikų chirurgas *Morio Kasai* (1922-2008). Atliekant *Kasai* hepatoportoenterostomiją, operacijos metu išpjunami užakę ekstrahepatiniai tulžies latakai, iš dalies proksimalinės tuščiosios žarnos sukuriama Y kilpa, jos proksimalus galas sujungiamas su skersai perpjautais kepenų vartais, o distalinis - su dvylikapiršte žarna (4 pav.).



4 pav. Schematiškai pavaizduota Kasai operacija.

Operacijos sėkmę apibrėžia tulžies nutekėjimas. Geriausias HPE sėkmės rodiklis yra bilirubino koncentracijos praėjus 3 mėnesiams po operacijos. Išgyvenamumas be kepenų persodinimo 24 mėnesių vaikų buvo 84 proc., kai bilirubino koncentracija praėjus 3 mėn. po HPE buvo mažesnė nei 34 $\mu\text{mol/l}$, ir 16 proc. – kai bilirubino koncentracija buvo didesnė kaip 103 $\mu\text{mol/l}$. Patyrusio vaikų chirurgo atlikta *Kasai* operacija būna sėkminga 60-85 proc. pacientų, o tai reiškia, kad tulžis nuteka iš kepenų ir gelta sumažėja. Šios procedūros sėkmė paprastai nustatoma per 6 mėnesius po operacijos ir priklauso nuo paciento amžiaus operacijos metu (geresni rezultatai, jei <90 dienų amžiaus), kepenų cirozės ar fibrozės laipsnio, mikroskopinių tulžies latakų nebuvimo ar nepakankamumo ir centro, kuriame atliekama operacija, patyrimo.

Daugelis tyrimų rodo, kad geresni rezultatai būna tada, kai HPE atliekama iki 60 dienų amžiaus ir blogesni rezultatai po 90 dienų amžiaus. Jei gelta išnyksta praėjus 3 mėnesiams po HPE, 10 metų išgyvenamumas be kepenų persodinimo svyruoja nuo 75 proc. iki 90 proc. ir atvirkščiai, jei gelta išlieka po HPE, 3 metų trukmės išgyvenamumas be kepenų persodinimo yra tik 20 proc. Rizikos veiksniai, kurie prognozuoja blogą HPE rezultatą yra obstrukcija proksimaliniame bendrajame tulžies latake, jau esanti kepenų fibrozė HPE metu ir polisplenijos sindromas.

Komplikacijos po HPE:

- *Kylantis (lot. ascendentinis) cholangitas* – 40-60 proc. vaikų vystosi cholangitas per pirmuosius 2 metus po HPE. Pasireiškia stiprėjančia gelta, karščiavimu ir acholinėmis išmatomis, ypač pirmosiomis savaitėmis ar mėnesiais po *Kasai* operacijos. Pablogėja laboratorinių tyrimų rodikliai (padidėja kepenų fermentai, bilirubino koncentracija ar išryškėja kraujyje leukocitozė). Tačiau kartais karščiavimas gali būti vienintelis simptomas. Diagnozė patvirtinama gavus teigiamą kraujo pasėlio rezultatą (apie 50 proc. pacientų gali būti kraujo pasėlis neigiamas) ar perkutaninės kepenų biopsijos histologinio tyrimo duomenis. Gydymui skiriamas plataus spektro gramneigiamas bakterijas ir anaerobus (dažniausi sukėlėjai *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia cloacae*, *A. baumani*, *Streptococcus mitis* ir *Salmonella typhi*) veikiantys antibiotikai. Po HPE operacijos cholangito profilaktikai rekomenduojama vienerius metus vartoti Biseptolį arba Neomiciną, nes pasikartojantis cholangitas gali sukelti kepenų fibrozę, progresuojančią cirozę ir pagreitinti kepenų persodinimą. Nors dažnai cholangitas vystosi per pirmuosius metus po HPE, tačiau jis gali atsirasti bet kada.
- *Portinė hipertenzija* ir su ja susijęs *varikozinis kraujavimas* yra dažna ir mirtina komplikacija kūdikiams su TLA. Kadangi TLA yra progresuojanti liga, net su geru tulžies nutekėjimu daugumai pacientų vystosi kepenų cirozė, kuri yra portinės hipertenzijos, pasireiškiančios kraujavimu iš stemplės, skrandžio, tiesiosios žarnos varikozinių venų, ascito bei splenomegalijos su hipersplenizmu atsiradimo priežastis. Net 50 proc. kūdikių jau turi kepenų fibrozę ir padidėjusį *v. portae* spaudimą prieš atliekant HPE. Portalinė hipertenzija pasireiškia dviem trečdaliams vaikų po HPE.
- *Ascitas*. 24 proc. vaikų po HPE ascitas, susijęs su portaline hipertenzija. Ascito buvimas yra prasto rezultato rizikos veiksnys.

- *Hepatopulmoninis sindromas ir plaučių hipertenzija.* Plaučių komplikacijos nėra dažnos vaikams su TLA. Kaip ir pacientams su kitomis priežastimis spontaninių (cirozė ar prehepatinė portinė hipertenzija) arba įgytų (chirurgiškai) porto-sisteminių šuntų, pacientams su TLA gali atsirasti plaučių arterioveninių šuntų arba plaučių hipertenzija, net ir po to, kai visiškai išnyksta gelta. Jie gali būti dėl vazoaktyvių medžiagų, išsiskiriančių iš žarnyno ir nepašalintų iš kepenų dėl porto-sisteminių šuntų. Šie pakitimai plaučiuose pasireiškia hipoksija, cianoze, dusuliu, gali būti staigios mirties priežastimi. Diagnozę galima patvirtinti atitinkamai plaučių scintigrafija ir echokardiografija. Kepenų transplantacija panaikina plaučių šuntus ir gali ankstyvoje stadijoje panaikinti plaučių hipertenziją, jei plaučių arterijose spaudimas yra <50 mmHg.
- *Intrahepatinės tulžies ertmės.* Didelės intrahepatinės tulžies cistos gali išsivystyti praėjus po *Kasai* operacijos nuo kelių mėnesių iki metų. Šios ertmės gali būti užkrėstos ir (arba) suspaudžiamos vartų venos, reikalaujančios išorinio drenažo. Galiausiai gali prireikti cistoenterostomijos ar kepenų transplantacijos.
- Dažnai jau esanti kepenų cirozė yra *piktybinių navikų* (hepatoblastomos, kepenų ląstelių karcinomos ir cholangiokarcinomos) rizikos veiksnys, todėl būtina pacientams vieną kartą metuose atlikti serumo alfa-feto-proteino tyrimą ir kas 2 metus pilvo ultragarsinį tyrimą.

Jei po HPE tulžis nenuteka, pacientui gali prireikti kepenų persodinimo jau pirmųjų gyvenimo metų pabaigoje. Pakartotina HPE gali būti atliekama, jei anksčiau sėkmingai veikusi HPE staiga nustoja veikusi (tai rodo staiga ir nuolat padidėjusi bilirubino koncentracija), tai gali būti dėl atsiradusios obstrukcijos – surandėjusių audinių ar kitos kokios nors mechaninės kliūties.

Nustatyta, kad kai kurie veiksniai neigiamai veikia HPE rezultatus. Rezultatas yra blogesnis sindrominio ar embrioninio tipo TLA lyginant su nesindrominiu ar perinataliniu tipu, taip pat III atrezijos tipo pagal TLA klasifikaciją. Histologiniai požymiai, tokie kaip kanalo plokštelės malformacijos, intrahepatinės tulžies sistemos cistinė dilatacija ir tulžies ežerų susidarymas, susiję su prastais rezultatais, nes jie rodo ankstyvą sunkią ligos formą.

Vienintelė kontraindikacija HPE yra pažengusi kepenų liga su nekoreguojama koagulopatija, mažu albuminu, ascitu ir portine hipertenzija.

Stebint kūdikius po atliktos *Kasai* operacijos (HPE), svarbu užtikrinti adekvačią mitybą, svarbi cholangito prevencija bei portinės hipertenzijos pasekmių mažinimas.

7.2.Mityba

Po HPE yra labai svarbu užtikrinti pilnavertę mitybą, ypač per pirmuosius 2 gyvenimo metus. Tačiau mitybos problemos yra dažnos ir sunkiai įveikiamos. Esant TLA, kalorijų poreikis yra labai didelis ir per pirmuosius gyvenimo metus augimo atsilikimas ir mitybos nepakankamumas dažnai yra viena iš svarbiausių problemų. Tai lemia žarnyno absorbcijos sutrikimai dėl cholestazės (sumažėja riebalų ir riebaluose tirpių vitaminų absorbcija, sutrinka baltymų ir angliavandenių metabolizmas), besivystantis lėtinis kepenų uždegimas, tulžies pūslės

nebuvimas, hepatosplenomegalija ir ascitas, netoleravimas suvalgyto maisto ir padidėjęs kalorijų poreikis.

Priežastys, įtakojančios nepakankamą maisto kiekio suvartojimą, sergant TLA:

- antrinis sumažėjęs apetitas, kurio priežastis – padidėjęs smegenų triptofano ir serotonino anoreksigeninis poveikis bei padidėjęs leptino kiekis serume, esant kepenų cirozei;
- vitamino A ar cinko trūkumas, galintis prisidėti prie skonio pojūčio sutrikimo;
- pilvo diskomfortas, kuris susijęs su uždelstu skrandžio išsituštinimu, ascitu;
- pilvo pūtimas, kurį įtakoja bakterijų išvešėjimas žarnyne.

Nepakankamos mitybos klinikinės komplikacijos vaikams, sergantiems TLA, yra labai plačios ir apima augimo sutrikimą, rachitą, kraujavimą ir gyvybei pavojingas infekcijas. Pacientų, kuriems reikia persodinti kepenis po HPE, prastas augimas susijęs su padidėjusiu mirtingumu ir padidėjusia transplantanto nepakankamumo rizika.

Energijos, maisto medžiagų, mineralų ir vitaminų poreikis. TLA sergantiems kūdikiams, energijos poreikis yra apie 140-180 proc. kalorijų poreikio, skirto sveikiems tokio amžiaus kūdikiams, vaikams – iki 80 proc. daugiau kalorijų nei sveikiems vaikams. Kūdikių mitybai vartojami pieno mišiniai turi būti koncentruojami, o maitinant motinos pienu, jis turi būti praturtintas praturtintojais. Po atliktos Kasai HPE kūdikiams skirtų pieno mišinių kaloringumas turėtų būti 1 kcal/g. Jei kūdikio augimas išlieka nepakankamas, reikalinga anksčiau įvesti papildomą maitinimą. Rekomenduojama vengti ilgesnio badavimo periodo (dažnas maitinimas, gausus angliavandenių užkandis naktį, angliavandeniais ir baltymais turtingi užkandžiai dienos metu) dėl galimų hipoglikemijų. Per pirmuosius gyvenimo metus motinos pienu, kūdikių pieno mišinį ar papildomai skirtas košes (daržovių, kruopų) galima papildyti vidutinio ilgio grandinių trigliceridų (VGT) aliejumi (1-2 ml/kg/d). VGT aliejus yra naudingas, nes jis yra kaloringas ir lengvai absorbuojamas be micelių susidarymo.

Baltymų poreikis padidėja dėl padidėjusios aminorūgščių oksidacijos, pagreitėjusios gliukoneogenezės ir proteolizės nevalgius, atsirandančių baltymų nuostolių virškinamajame trakte dėl portinės hipertenzijos, enteropatijos. Sergant lėtine kepenų liga, baltymų poreikis kūdikiams yra 3-4 g/kg/d, vaikams 2-3 g/kg/d, esant hepatinei encefalopatijai – 2 g/kg/d. Baltymų ir ypač ŠGAR (*leucinas, izoleucinas, valinas*) yra padidintas poreikis pacientams, sergantiems kepenų liga, ir net esant lengvai ar vidutinio sunkumo cholestazei. Cholestazės metu padidėja *leucino* oksidacija nevalgius, o esant nepakankamam *leucino* kiekiui, sumažėja baltymų sintezė (baltymų sintezei turi būti visos 20 aminorūgščių). Vaikai su lengva ar vidutinio sunkumo cholestaze turėtų gauti 142 proc. ŠGAR reikalingų sveikiems vaikams, tuo tarpu ŠGAR reikalavimai kūdikiams ir vaikams, kuriems yra cirozė, nėra nustatyti. Moksliniais tyrimais įrodyta, kad ŠGAR praturtintų mišinių vartojimas (31 proc. visų aminorūgščių) susijęs su didesniu svoriu, ūgiu ir raumenų mase bei sumažėjusiu albuminų infuzijų poreikiu. Vaikai vartojantys hidrolizuotus mišinius, pilnai užtikrina ŠGAR poreikį. Vyresniems vaikams gali būti nepakankamas ŠGAR kiekis, ypač vengiantiems vartoti pieno produktus ir daržoves.

Riebalai turi sudaryti 25-30 proc. paros energijos poreikio. Cholestazę turintiems pacientams gali pasireikšti riebalų sutrikęs virškinimas dėl sumažėjusio žarnyno tulžies druskų prieinamumo bei dėl prasto micelių susidarymo. Riebalų metabolizmas kepenų cirozės metu

pasireiškia greita oksidacija nevalgus, periferine lipolize ir riebalų malabsorbicija. Riebalų sutrikęs pasisavinimas padidina *linolo* ir *α-linolenoleno* rūgščių trūkumą, nors nėra tyrimų, rodančių kliniškai akivaizdų nepakeičiamų riebalų rūgščių (NRR) trūkumą vaikams. Tačiau beveik 1/3 vaikų, turinčių kepenų cirozę, turėjo biocheminius NRR trūkumo įrodymus.

Angliavandeniai turi sudaryti 45-65 proc. paros energijos poreikio. Kepenų cirozės metu yra sumažėjęs kepenų gebėjimas kaupti ir metabolizuoti glikogeną, dėl to gali pasireikšti hipoglikemijos.

Mineralinės medžiagos. Sergantiems TLA turi būti užtikrintas tinkamas *kalcio* (25-100 mg/kg/d iki 800-1200 mg/d), *fosforo* (25-50 mg/kg/d iki 500 mg/d), *magnio* (*magnio oksidas* 1-2 mEq/kg/d per burną arba 50% *magnio sulfato* tirpalo 0,3-0,5 mEq/kg į veną per 3 val. (maks. 3-6 mEq), *cinko* (*cinko sulfato* tirpalo (10 mg elementinio cinko/ml) 1 mg/kg/d 2-3 mėnesius), *seleno* (1-2 μg/kg/d) ir *geležies* (5-6 mg/kg/d elementinės geležies) vartojimas bei reguliarius stebėjimas, mažiausiai 2 kartus per metus, išskyrus *geležį* ir *cinką*, kurių kiekius reikia sekti organizme dažniau.

Vitaminai. Visiems gelta turintiems kūdikiams ir vaikams, sergantiems TLA, turi būti papildomai skiriama riebaluose tirpių vitaminų, nes dažnai stebimi šių vitaminų trūkumai (4 lentelė) Moksliniais tyrimais įrodyta, kad vitaminų trūkumai vaikams pasireiškia, nepaisant rekomenduojamų papildymų, ir yra ypač dažni tarp pacientų, kuriems po Kasai HPE išlieka cholestazė. Net 81 proc. kūdikių buvo rastas *vitamino D* trūkumas prieš Kasai HPE, tačiau *vitamino D* trūkumas išliko po HPE, nepaisant adekvačių dozių.

Norint išvengti vandenyje tirpių vitaminų trūkumo, reikalinga skirti 1-2 kartus didesnes rekomenduojamas paros vandenyje tirpių vitaminų dozes.

4 lentelė. Riebaluose tirpių vitaminų trūkumai ir papildai pacientams, sergantiems TLA

[Pawłowska J. The importance of nutrition for pediatric liver transplant patients. Clin Exp Hepatol. 2016 Sep; 2(3): 105–108]

Riebaluose tirpūs vitaminai	Kaip stebėti	Standartinė gydymo rekomendacija	Trūkumo požymiai ir simptomai	Rekomenduojamas papildymas nustačius trūkumą
Vit.D	Išmatuoti 25-OH-D Interpretacija: optimalus lygis > 30 ng/ml	Cholekalciferolis arba ergokalciferolis, 800 TV/d	Rachitas, lūžiai. 25-OH-D <15 ng/mL	Chole- ar ergokalciferolis 1200-4000 TV/p pro burną; patikrinti lygį 1x/mėn. Jei koncentracija išlieka nepakankama, duoti 4000- 8000 TV/p ; patikrinti lygį 1x/mėn. AR Duoti 1,25 OH ₂ D 0.05 - 0.2 μg/kg/d ; pakartotinai patikrinti 1,25 OH ₂ D koncentraciją 1x/mėn.
Vit.A	Išmatuoti serume arba plazmoje retinolį ir retinolio surišantį baltymą (RBP) Interpretacija: retinolio norma 19 - 77 μg /dL; RBP <0,8 mol/mol, apibrėžia trūkumą,	Skystas vitaminas A 3000 TV/p	Sausi lūžinėjantys nagai, plaukai praradę blizgesį, pleiskanojanti oda, akių defektai (kerofthalmija, naktinis aklumas) RBP molinis santykis <0,8 ir serumo retinolis <20 μg/dL	Skystas vitaminas A 5000 TV/p pro burną; patikrinti lygį 1x/mėn. AR 25000 - 50 000 TV/p pro burną 1-4 sav.; patikrinti lygius kas 1 sav. AR 50 000 TV i/r 1x/ mėn. iki 2 mėn.; patikrinti

	kai retinolis <20 µg/dL			lygį kas 1 mėn.
Vit.E	Išmatuoti vit. E ir bendrą lipidų kiekį kraujo serume Interpretacija: normalus vit. E: bendras lipidų santykis > 0,6 mg/g (amžius <1 metai) arba > 0,8 mg/g (amžius > 1 mt.)	25 TV/kg/p iš TPGS (Tokoferolio polietilenglikolio sukcinatas)	Periferinė neuropatija, ataksija; oftalmoplegija Vit. E: bendras lipidų santykis: <0,6 mg/g (amžius <1 metai) arba <0,8 mg/g (amžius > 1 metai) yra nepakankamas	Jei trūksta, 50 TV/ kg/d iš TPGS - patikrinkite lygį 1x/mėn.
Vit.K	Ištirti SPA, INR	2,5 mg 2x/sav.	Ilgėnis protrombino laikas, padidėjęs INR (INR > 1.2); koagulopatija, mėlynės, kraujavimas	Jei INR > 1,5 ir ≤ 1,8: 1x/d duoti 5 mg vit. K ₁ pro burną ir/ar 2-5 mg vitamino K į raumenis vienkartinai; patikrinti SPA / INR per 1-2 dienas

Enterinis maitinimas. Dėl per mažo maisto kiekio suvartojimo, daugeliui kūdikių ir mažų vaikų reikiamam energijos poreikiui patenkinti dažnai reikia maitinti pro nazogastrinę zondą, skirti kaloringus mišinius - 1 kcal /ml (*Infatrini, Infatrini Peptisorb* – iki 1 metų, *Nutrini, Nutrini Peptisorb* – 1-6 metų amžiaus) ar 1,5 kcal/1 ml (*Nutrikid* – 1-6 metų amžiaus, *Nutridrink* – nuo 3 metų amžiaus). Jei pro burną maitinimas yra nepakankamas, reikia pradėti nazogastrinį maitinimą nakties metu. Nėra duomenų rodančių svarbių skirtumų tarp boliusinio ir nepertraukiamo maitinimo ar tarp nazogastrinio ar žemiau skrandžio pylorinės dalies vartojimo. Gastrostomos suformuoti nerekomenduojama, nes daugelis pacientų susiduria su portine hipertenzija, dėl kurios atsiranda skrandžio varikozė ir polinkis vystytis varikozėms aplink gastrostominio vamzdelio vietą.

Parenterinis maitinimas. Skiriamas išimtiniais atvejais, kai nefunkcionuoja žarnynas, yra ryškus mitybos nepakankamumas, kurio nepasiseka kontroliuoti enteriniu maitinimu, kuomet yra kraujavimas iš virškinamojo trakto. Kai yra kepenų nepakankamumas, skiriant parenterinį maitinimą bendras skysčių kiekis turi būti ribojamas iki 85-95%, baltymų kiekis ne didesnis kaip 1 g/kg/p, tačiau tai gali prireikti kartais sumažinti ir iki 0,5 g/kg/p pacientams, kurių NH₃ koncentracija serume yra padidėjusi. ŠGAR lašinimas į veną padidina NH₃ kiekį, todėl to nereikia rekomenduoti be tolesnių tyrimų. Mikroelementai parenteriškai paprastai turėtų būti neskiriami arba jų kiekis sumažinamas, nes *varis* ir *manganas* metabolizuojami kepenyse, o *chromas*, *molibdenas* ir *selenas* neskiriami ar sumažinamas jų kiekis, jei yra ir inkstų liga. Tuo tarpu *cinko* kiekis gali būti padidintas.

7.3. Vaistai

Kadangi cholangitas gali būti pavojingas gyvybei, visiems pacientams per pirmuosius gyvenimo metus reikia skirti antibiotikų cholangito prevencijai – *trimetoprimą/sulfametoksazolį* (*Biseptol*) arba *Neomiciną*. Nedidelės apimties nerandomizuoti tyrimai rodo, kad antibiotikų profilaktikos nauda yra didesnė už atsparumo antibiotikams riziką. Atrodo, kad

trimetoprimas/sulfametoksazolis (4 mg/kg kūno svorio per parą trimetoprino ir 20 mg/kg kūno svorio per parą sulfametoksazolio) arba geriamas *Neomicinas* (25 mg/kg/p, dalijant 4 kartus per parą) yra vienodai veiksmingi cholangito profilaktikai. Rekomenduojama skirti ir III kartos cefalosporinus su metronidazoliu standartinėmis dozėmis. Nėra vieningos nuomonės kokį geriausiai vaistą skirti, kokia turėtų būti jo skyrimo trukmė ir ar netgi klinikinė nauda. Antibiotikų vartojimas ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu yra neginčijamas, nors jis nėra pagrįstas jokiais moksliniais tyrimais. Po 1 mėnesio profilaktinio antibiotikų vartojimo, jų pratęsimas iki 1 metų taip pat yra dažnas, tačiau visiškai be jokių įrodymų. Duomenų apie probiotikų vartojimą, siekiant išvengti cholangito yra maži.

Choleretikai. Siūloma gydyti pacientus *ursodezoksicholine rūgštimi* (UDCA) po Kasai HPE. Tai yra TLA standartinė gydymo praktika, nors jos klinikinė nauda nėra galutinai nustatyta. Manoma, kad ji stabilizuoja membranas ir mažina laisvųjų radikalų susidarymą, tokiu būdu apsaugo mitochondrijas nuo pažeidimų. UDCA sumažina kepenų fermentų koncentracijas, galvojama, kad gali turėti įtaką kepenų fibrozės mažėjimui vaikams, esant TLA, tačiau didesnio specifiškumo nepastebėta. Nesukelia jokių rimtų šalutinių reiškinių. Rekomenduojama UDCA dozė svyruoja nuo 15 iki 30 mg/kg per parą, dalijant per 2 kartus ir neturi viršyti 30 mg/kg per parą. Siekiant išvengti galimo toksiškumo, jei bendras bilirubino kiekis padidėja daugiau nei 257 $\mu\text{mol/l}$, gydymą UDCA reikia nutraukti.

Steroidai. Ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu steroidai gali pagerinti tulžies nutekėjimą, tačiau neaišku ar jie gali pagerinti ilgalaikes išėitis. Nors yra mokslininkų, rekomenduojančių vartoti kortikosterodus po HPE, tačiau ryškios pastebimos naudos nėra stebima ir kortikosteroidų indikacija vis dar prieštaringa. Steroidai neskiriami, esant užplanuotam kepenų biopsijos histologiniam ištyrimui. Žinoma daug steroidų galimai sukeltų šalutinių poveikių, nors iki dabar pateiktuose dokumentuose faktiškai nebuvo nurodyta. Steroidų galimas šalutinis poveikis yra padidėjusi infekcijos rizika, blogas žaizdų gijimas, hiperglikemija, hipertenzija, kraujavimas iš virškinimo trakto, blogas augimas ir nepakankamas atsakas į įprastą skiepijimą. Steroidų skyrimas turi būti nutrauktas, atsiradus ūmiu pooperaciniu laikotarpiu klinikiniais ir laboratoriniais infekcijos požymiams (virusinės, bakterinės ar mišrios etiologijos).

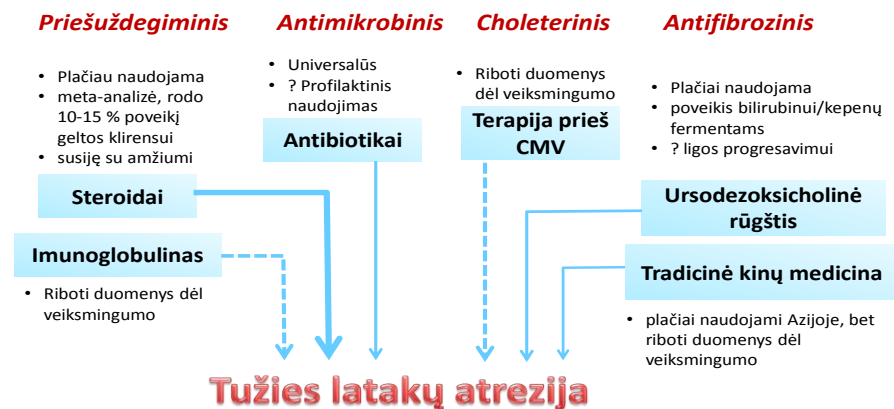
Daugumoje atliktų tyrimų *prednizolonas* yra dažniausiai vartojamas steroidas, kurio įprastinė pradinė dozė yra 4 arba 5 mg/kg per parą. Kai kuriuose protokoluose rekomenduojama pradėti nuo *metilprednizolono* skyrimo į veną, nors yra maži įrodymų, kad tai gali turėti papildomo poveikio. Pateikiama metilprednizolono skyrimo į veną schema: 1 diena – 10 mg/kg/d, 2 diena – 8 mg/kg/d, 3 diena – 6 mg/kg/d, 4 diena – 5 mg/kg/d, 5 diena – 4 mg/kg/d, 6 diena – 3 mg/kg/d, 7 diena – 2 mg/kg/d, vėliau 0,5 mg/kg/d, kol bendro bilirubino kiekis pasieks 40 $\mu\text{mol/l}$. Taip pat kai kurie centrai rekomenduoja skirti geriamąjį *deksametazoną* (0,3 mg/kg 2 kartus per parą 5 dienas, 0,2 mg/kg 2 kartus per parą 5 dienas ir 0,1 mg/kg 2 kartus per parą 5 dienas), pradedant vartoti po operacijos praėjus 5 dienom.

Praktiškai didelės steroidų dozės yra vartojamos Didžiojoje Britanijoje, Japonijoje ir daugelyje Europos šalių, išskyrus JAV. Po HPE operacijos kūdikiams skirtos didelės steroidų dozės neturėjo reikšmės tulžies nutekėjimui po 6 mėn., tačiau negalima atmesti nedidelės klinikinės naudos, nes steroidų vartojimas buvo susijęs su ankstesniu sunkių nepageidaujamų reiškinių atsiradimu. Klinikiniai duomenys nepatvirtina įprasto gliukokortikoidų vartojimo,

gydant TLA, bet šiuo metu rekomenduojama skirti dideles dozes steroidų kaip pagalbinį gydymą kūdikiams po HPE. Akivaizdu, kad steroidai (ar tai būtų prednizolonas, metilprednizonas ar deksametazonas) didelėmis dozėmis turi teigiamą poveikį maždaug 10-15% kūdikių.

Intraveninis imunoglobulinas. Yra žinoma, kad terapija intraveniniu imunoglobulinu sumažina uždegiminius citokinus ir padidina priešuždegimines reguliuojančias T ląsteles ir yra nustatyta gydymo dalis daugelyje autoimuninių, imunodeficitu ir uždegiminių ligų. Fenner E.K. ir kt., tiriant peles su TLA, nustatė, kad sumažėjo bilirubino kiekis ir citokinių gamyba T ląstelėse, naudojant didelę dozę intraveninio IgG. Šiuo metu Šiaurės Amerikoje vyksta atviras daugiacentris 2 etapų tyrimas "IntraVenous Immunoglobulin (IVIg)", įvertinantis į veną leidžiamo imunoglobulino efektą, toleravimą ir saugumą kūdikiams po HPE (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854827>). Kūdikiams per 60 dienų gaus tris intraveninio IgG dozes ir bus stebimi 360 dienų.

TLA gydymo protokolas po hepatoportoenterostomijos pateiktas 5 lentelėje. Yra daug adjuvantinių terapijų, kurios pateiktos (5 pav.), tačiau steroidų vartojimas yra labiausiai iširtas.



5 pav. Adjuvantinio TLA gydymo santrauka [Davenport M. Adjuvant therapy in biliary atresia: hopelessly optimistic or potential for change? *Pediatric Surgery International*. 2017; 33,(12), 1263–1273]

5 Lentelė. TLA gydymo protokolas po hepatoportoenterostomijos [Deirdre Kelly. Diseases of the liver and biliary system in children.2008]

Priešoperacinis gydymas (pradedant 24-48 val. prieš operaciją)

Medikamentai

Neomicinas (12,5 mg/kg dozė 3 k/p pro burną)

Metronidazolis (7,5 mg/kg dozė per 3 k/d pro burną)

Laktuliozė (5 ml 2 k/p pro burną)

Kraujo tyrimai

Pilnas kraujo tyrimas, kepenų funkcijos tyrimai, krešumo rodikliai, kraujo grupė ir Rh faktorius.

Operacija

Chirurginė cholangiograma

Hepatoportoenterostomija

Pooperacinis gydymas

Skausmo malšinimas - pirmąsias 36-48 val. epidurinė nejautra, po to – acetaminofenas

Intraveniniai skysčiai

Maitinimas pro burną pradedamas, atsiradus žarnyno peristaltikai

Steroidai (neprivalomas 2 savaičių kursas - vertė nėra įrodyta)

Pvz., 1 dieną 20 mg *Metilprednizolono* i/v, vėliau mažinant po 2,5 mg paros dozę palaipsniui iki 5 mg/d, tada *Prednizolono* 5 mg/p pro burną 1 savaitę.

Antibiotikai i/v 5 dienas

Gentamicinas i/v 2,5 mg/kg dozė 3k/d

Amoksisicilinas i/v 25 mg/kg/dozė 3k/d

Antibiotikų profilaktika (prasideda 6 dieną po operacijos)

Cefaleksinas 12,5 mg/kg dozė 2k/d 1 mėn.

ar *Ciprofloksacinas* 5-10 mg/kg/dozė 2k/d (geriamas)

Ilgalaikiai geriami vaistai

Ranitidinas 1 mg/kg/dozė 3k/d

Fenobarbitalis 5 mg/kg/dozė nakčiai

Ursodezoksicholinė rūgštis 10 mg/kg/dozė 2k/d

Vitaminas A 5000 TV/d

Vitaminas D 1200-4000 TV/d

Vitaminas E 50 mg/d

Vitaminas K 1-2 mg/d

Pooperacinio cholangito gydymas

Sepsio skrinimas

Intraveniniai antibiotikai:

Ceftazidimas 30 mg/kg 3k/d 10 dienų

Amoksisicilinas 20 mg/kg 3 k/d 10 dienų

ar *Ciprofloksacinas* 4-7 mg/kg/dozė kas 12 val. i/v 10 dienų

Jei temperatūra tęsiasi po 5 dienų arba grįžta nutraukus antibiotikų vartojimą, reikalinga paimti iš visur visus įmanomus pasėlius bei skirti tolimesnį gydymą, atsižvelgiant į pasėlių rezultatus ir bakterijų jautrumą.

Antros eilės gydymas:

Meropenemas 10-20 mg/kg/dozė kas 8 val.

Vankomicinas 15 mg/kg įsotinamoji dozė, tada 10 mg/kg/dozė po ketvirtosios dozės

7.4. Portinės hipertenzijos gydymas

Pacientams, kuriems nereikia persodinti kepenų per pirmuosius 2 gyvenimo metus, kepenų cirozė gali vystytis lėtai, ji sukels ryškią portinę hipertenziją (PH) paauglystėje. Tačiau kitiems pacientams PH gali greitai progresuoti ir tuomet reikės greitai persodinti kepenis. Splenomegalijos išsivystymas ar trombocitų skaičiaus kraujyje mažėjimas po Kasai HPE, rodo, kad vystosi portinė hipertenzija.

PH komplikacijos - ascitas, hipersplenizmas ir kraujavimas iš varikozinių venų, dažnai reikalauja medicininės arba procedūrinės intervencijos. Mokslinių tyrimų duomenimis iki 90 proc. vaikų, sergančių TLA, yra tirti endoskopiškai dėl varikozijų, ir apie 30 proc. vaikų turėjo mažiausiai vieną iš varikozinių mazgų kraujavimo epizodą. Esant PH, atliekamos patikrinamosios endoskopijos dėl stemplės varikozijų, net jei iš varikozijų ir nekraujavo, tačiau paskutiniiais metais mokslininkų jau nerekomenduojama atlikti profilaktines endoskopijas, sergantiems kepenų ciroze vaikams, išskyrus kuomet pacientas gyvena labai nutolusioje vietovėje nuo gydymo įstaigos ir neturi galimybės gauti medicininę pagalbą kraujavimo iš varikozinių mazgų metu.

Jei PH sukelia kraujavimą iš stemplės varikozijų, jis stabdomas, atliekant *skleroterapiją* ar *perrišimą*. Kita galimybė – vartoti *β adrenoblokatorius*.

Ūmaus iš varikozinių mazgų kraujavimo gydymas apima somatostatino analogų (pvz., *Oktreotidas*) arba *Terlipresino*, skleroterapijos ar mazgų perrišimo vartojimą. *Oktreotidas*, dėl kurio atsiranda vazokonstrikcija, vėliau sumažėja *v.portae* slėgis, leidžia anksčiau kontroliuoti varikozinį kraujavimą ir užtikrinti hemodinamikos stabilizavimą prieš pradėdant skleroterapiją ar perrišimą. *Oktreotido* (dozė 1μg/kg/val.) skyrimas gali būti nutrauktas per 2-5 dienas. Kitas kraujagysles sutraukiantis vaistas yra *Vasopresinas* (0,3 vienetai/kg boliusu per 20 min., tada nuolatinė infuzija 0,3 vienetai/kg/val., paprastai 24 val. arba kol kraujavimas sustos) arba jo neaktyvus pirmtakas *Terlipresinas* (*Glypresinas*: 0,01 mg/kg boliusu per 4-6 val. arba 0,05 mg/kg infuzija per 6 val. 24-48 valandom). Šalutinis poveikis gali būti atsiradęs odos bėrimas, pilvo skausmai ar skausmas krūtinėje. Papildomas vazodilatatorius, pvz., *Nitroglicerinas* 10 mg pleistro pavidalu, gali sumažinti šį poveikį (6 lentelė).

Vaikams stemplės varikozinių mazgų perrišimo procedūra (4 proc.) pasirenkama rečiau nei skleroterapija (25 proc.) dėl galimo dažnesnio kraujavimo iš varikozijų mazgų pasikartojimo bei dėl to, kad nėra techniškai įmanoma vaikui, sveriančiam mažiau kaip 8-10 kilogramų tai atlikti. Retos komplikacijos, susijusios su skleroterapija ar perrišimu, yra stemplės perforacija, opos ar striktūrų formavimasis. Vitamino K deficito koagulopatija turėtų būti gydoma intraveniniu vitaminu K. Be to, reikia skirti intraveninių antibiotikų terapiją, atsižvelgiant į didelę galimai mirtinų infekcinių komplikacijų riziką pacientams, sergantiems ciroze, kartu su kraujavimu iš virškinimo trakto.

Vaikų kraujavimo iš virškinimo trakto, antrinės profilaktikos, pasikartojančios priežiūros standartas apima pakartotines endoskopines skleroterapijos ar varikozinių mazgų perrišimo procedūras. Endoskopinė terapija gali būti kartojama kas 2-6 savaites, maždaug po 3-5

varikozinius mazgus. Deja, po varikozinių mazgų išnaikinimo per tam tikrą laiką 30 proc. atveju vėl jie atsiranda.

β adrenoblokatorių terapija yra tinkamas gydymas varikozinio kraujavimo prevencijai suaugusiems, tačiau yra mažai duomenų apie bet kokią ilgalaikę naudą vaikams. Šiuo metu nerekomenduojama naudoti β adrenoblokatorių vaikams, turintiems didelę PH.

6 Lentelė. Portinės hipertenzijos farmakoterapija [Deirdre Kelly. Diseases of the liver and biliary system in children.2008]

Trumpojo veikimo vazaktyvieji agentai

Augimo hormono - slopinamieji veiksniai

Somatostatinas

Oktreotidas (1 μ g/kg/ val. intraveninė infuzija arba 2-4 μ g/kg/dozė po oda kas 8 val.)

Kraujagysles susitraukiantys vaistai

Vasopresinas (0,3 vienetai/kg/val. infuzija 24 val.)

Glypresinas (0,01 mg/kg/ boliusu per 4-6 val. arba 0,05 mg/kg infuzija per 6 val. 24-48 valandom)

Ilgą veikimo vazaktyvieji agentai

β -adrenoblokatoriai

Propranololis (1-5 mg/kg/d per 3 kartus)

Atenololis (1 mg/kg/d per 2 kartus)

α -adrenoblokatoriai

*Clonidinas** (10-20 mg/kg/d per 3 kartus)

5-HT receptorių antagonistai

Ritanserinas

Nitrovasodilatatoriai

*Nitroglicerinas** (5-10 mg pleistrai)

Isosorbido-5-nitratas

Diuretikai

Spironolaktonas (1,5-3 mg/kg/d per 3 kartus)

*pagalbinis poveikis *Propranololiui*

7.5. Ascito gydymas

Ascitas pasitaiko maždaug trečdalyje pacientų, sergančių PH. Didelis ascitas yra kepenų persodinimo indikacija. Iki kepenų persodinimo, kad nepakenktų kvėpavimo funkcijai, ascitas dažniausiai gydomas diuretikais (*Furosemidu* ar *Spironolaktonu*), β adrenoblokatoriais, paracentezėmis ir druskos bei skysčių ribojimu ar šių įvairių priemonių deriniu (7 lentelė).

Vaikams ascitas dažniausiai gydomas diuretikais. Esant nedideliame ascitui, rekomenduojamas kalį tausojantis vaistas, pvz., *Spironolaktonas*. Vidutinio sunkumo ar sunkus

ascito atvejais reikia vartoti *Spirolaktoną* (dozė 2-6 mg/kg/d) ir *Furozemidą* (dozė 1-2 mg/kg/d per burną), taip pat vengti didelį natrio kiekį turinčių maisto produktų. Ascitui, susijusiam su mažu albuminų kiekiu kraujyje, gali būti naudinga 20% ar 25% albumino infuzija (dozė 2 g/kg į veną), po to - *Furozemidas* (dozė 1-2 mg/kg/d) į veną. Atspariam diuretikams ascitui, susijusiam su kvėpavimo takų komplikacijomis, maitinimo sunkumais ar šlapimo susilaikymu, gali prireikti pasikartojančios didelio tūrio paracentės. Rekomenduojama, kad pašalintas tūris būtų mažesnis kaip 200 ml/kg kūno svorio ir kad pašalinimo greitis be albumino infuzijos būtų mažesnis kaip 680 ml/val. Didesni arba greitesni surinkti skysčių kiekiai reikalauja albumino infuzijos, kad būtų išvengta kraujagyslių disfunkcijos po paracentės.

7 Lentelė. Ascito gydymas [Deirdre Kelly. Diseases of the liver and biliary system in children.2008]

Mitybos korekcija

Vengti per didelį natrio suvartojimo (<1-2 mmol/kg)

Spirolaktonas:

<3 metų - 12,5 mg 4 k/d

4-7 metų - 25 mg 4 k/d

8-11 metų - 37,5 mg 4 k/d

11 metų ir vyresniems - 50 mg 4 k/d

± *Chlorotiazidas* (2-3mg/kg/d) + vit.K

Albumino infuzija (jei serume albuminas < 25 g/l) 2 g/kg arba 10 ml/kg + *Furosemidas* 2 mg/kg

Paracentezė + *albumino infuzijos*, esant atspariam diuretikams ascitui

7.6. Spontaninis bakterinis peritonitas.

Spontaninis bakterinis peritonitas (SBP) yra rimta PHT komplikacija, tačiau dažniausiai atsiranda laikina bakteremija. Kūdikiams ir vaikams gali būti neiškūs simptomai, tokie kaip prastas maitinimas, nuovargis, karščiavimas, padidėjusi pilvo apimtis, pilvo skausmas, vėmimas ar viduriavimas. Mikrobiologiniai tyrimai rodo, kad dažniausiai SBP sukelia *Streptococcus pneumonia*, po to gramneigiami organizmai ir retai anaerobai. Profilaktiniai antibiotikai, taikomi minėtiems organizmams, turėtų būti naudojami nustatant pasikartojančią SBP. Be to, vaikams, sergantiems lėtiniu kepenų ligomis, turėtų būti skiriama pneumokokinė vakcina.

7.7. Kepenų persodinimas

Dauguma TLA pacientų galiausiai reikalingas kepenų persodinimas. Iš tikrųjų TLA yra labiausiai paplitęs kepenų persodinimo rodmuo kūdikiams ir vaikams. Dabartiniais laikais 60-80 proc. TLA sergančių pacientų, netgi optimaliai juos prižiūrint, bus reikalingas kepenų persodinimas.

Pacientų, sergančių TLA, kepenų persodinimo indikacijos:

1. Tulžies nutekėjimo stoka po Kasai HPE:
 - Rekomenduojama skubiai kreiptis dėl kepenų persodinimo, jei bendrasis bilirubino kiekis yra $> 100 \mu\text{mol/l}$ 3 mėnesius ar ilgiau po HPE.
2. Nekoreguojamas augimo sutrikimas.
3. Portinės hipertenzijos komplikacijos (jei jų negalima valdyti kitomis priemonėmis):
 - Pakartotinis kraujavimas iš varikozijų;
 - Gydimui atsparus ascitas, galintis pakenkti kvėpavimo, žarnyno ar inkstų funkcijai;
 - Hepatopulmoninis sindromas;
 - Portopulmoninė hipertenzija.
4. Progresuojanti kepenų disfunkcija:
 - Progresuojantis niežulys;
 - Sunkėjanti koagulopatija.

Kepenų persodinimas atliekamas tiems, kuriems HPE buvo nesėkminga. Kepenis geriau persodinti kuo vyresniame vaiko amžiuje, nes tai lengviau techniniu požiūriu bei būna mažiau komplikacijų. Kepenų persodinimas reikalingas tuomet, kai progresuoja cholestazė, sulėtėjęs augimas, nors maitinama ir enteriniu būdu, sunkėja koaguliopatija, kartojantis kraujavimui iš virškinimo trakto, cholangitui, didėjant ascitui. Dėl TLA 50 proc. JAV ir 74 proc. Europoje vaikų reikalingas kepenų persodinimas. Vaikams jaunesniems nei 2 metai atliekama 40-60 proc. kepenų persodinimų. Beveik pusei visų kūdikių, kuriems buvo atlikta *Kasai* operacija, reikalingas kepenų persodinimas iki 5 metų amžiaus. Kepenų donoru vaikams dažniausiai būna vienas iš jo tėvų.

7.8. SKIEPIJIMAS

Po HPE vaikai vakcinuojami pagal šalyje patvirtintą skiepų kalendorių. Vaikai turi būti paskiepyti nuo difterijos, stabligės, kokliušo, poliomielite, raudoniukės, tymų, epideminio parotito, hepatito B, vėjaraupių, pneumokoko.

8. PROGNOZĖ

Bendras pacientų, esant TLA, išgyvenamumas po HPE yra 90 proc. Tikimybė išsaugoti savas kepenis po HPE 24 mėn. amžiaus yra maždaug 50 proc. Serinet M.O. ir kt. mokslininkai paskaičiavo, kad jei kiekvienam kūdikiui su TLA būtų atlikta HPE operacija iki 46 gyvenimo dienos, tai 5,7% visų kepenų transplantacijų, atliktų Prancūzijoje per metus, galima būtų išvengti jaunesniems nei 16 metų amžiaus pacientams. Duomenys įvairiuose centruose skirtingi ir priklauso nuo amžiaus, kada pacientams atliekama *Kasai* operacija, centro patirties ir kitų susijusių vystymosi ydų buvimo.

Persodinus kepenis, rezultatai paprastai yra geri, išgyvenamumas 5 ir 10 metų po kepenų persodinimo šiuo metu viršija 80%. Daugeliu atvejų transplantuotų pacientų gyvenimo kokybė yra artima normaliai, atsižvelgiant į antropometrinių (svorio ir ūgio) duomenų augimą, taip pat į fizinę, intelektualinę ir seksualinę raidą. Šiais laikais gimę pacientai, kuriems yra TLA, gali tikėtis išgyventi iki suaugusiojo amžiaus su savo ar persodintomis kepenimis.

9. LITERATŪRA

1. Baker A, Stevenson R, et al. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007;11:825–834.
2. Bauer TM, Steinbruckner B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2962-2967.
3. Bezerra J.A., Spino C. et al. Use of corticosteroids after hepatopertoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1750–1759.
4. Bishop W.P. Vaikų gastroenterologija. Vaistų žinios, vertimas į lietuvių kalbą, 2012.
5. Bu L.N., Chen H.L. et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003; 38:590.
6. Chardot C. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with neonatal cholestasis: an additional diagnostic tool for selected indications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49: 380–1.
7. Dam G, Keiding S, et al. Branched-chain amino acids increase arterial blood ammonia in spite of enhanced intrinsic muscle ammonia metabolism in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301:G269.
8. Davenport M., Tizzard S.A., et al. The biliary atresia splenic malformation syndrome: A 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr*. 2006;149:393-400.
9. Davenport M. Adjuvant therapy in biliary atresia: hopelessly optimistic or potential for change? *Pediatric Surgery International*. 2017; 33, (12), 1263–1273.
10. Davenport M., Parsons C., et al. Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol*. 2013;59:1054–1058.
11. Deirdre Kelly. Diseases of the liver and biliary system in children. A John Wiley and Sons, Ltd, Publication, 2008.
12. Duche M., Fabre M., et al. Prognostic value of portal pressure at the time of Kasai operation in patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:640–645.
13. Duche M., Ducot B., et al. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology* 2013; 145:801–7.
14. Erlichman J, Loomes KM. Biliary atresia. This topic last updated: Aug 28, 2017.
15. European Liver Transplant Registry. <http://www.eltr.org/>. Accessed June 2013.
16. Fawaz R., Baumann U., et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN*. 2017; 64 (1): 154-168.
17. Fischer B., Haglund B. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factor of biliary atresia. *J Pediatr*. 2002;141:217-222.
18. Garcia-Barcelo M.M., Yeung M.Y., et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. *Hum Mol Genet* 2010;19:2917–25.
19. Heckmann SM, Hujoel P, et al. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia—a randomized clinical trial. *J Dent Res*. 2005;84(1):35-38.

20. Hery G., Gonzales E., et al. Hepatic Portocholecystostomy: 97 Cases From a Single Institution. *JPGN* 2017;65: 375–379.
21. Honein MA, Caton AR, et al. Risk factors for isolated biliary atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Am J Med Genet A* 2007;143A:2274–84.
22. Inoue Y., Kato Y., et al. Prognostic implications of bile lakes after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2008;43:2165-8.
23. Jeanniard-Malet O., Duche' M., Fabre A. Survey on Clinical Practice of Primary Prophylaxis in Portal Hypertension in Children. *JPGN* 2017;64: 524–527.
24. Keil R, Snajdauf J, Rygl M, et al. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates—a retrospective study on a large series. *Endoscopy* 2010;42:121–6.
25. Kelly DA, Wilson DC. Chronic liver failure. *Curr Pediatr.* 2006;16:51.
26. Kianifar HR, Tehranian S, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol* 2013;43:905–19.
27. Lefkowitz JH. Biliary atresia. *Mayo Clin Proc* 1998;73:90–5.
28. Luo Y., Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr.* 2008; 4: 14-19.
29. Mack C.L., Falta M.T., et al. Oligoclonal expansions of CD4+ and CD8+ T-cells in the target organ of patients with biliary atresia. *Gastroenterology.* 2007; 133: 278-287.
30. Mager DR, Wykes LJ et al. Branched-chain amino acid needs in children with mild-to-moderate chronic cholestatic liver disease. *J Nutr.* 2006;136(1):133-139.
31. Manguso F, D'Ambra G et al. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr.* 2005;24(5):751-759.
32. Mouzaki M., Ng V. Enteral Energy and Macronutrients in End-Stage Liver Disease, 2014.
33. Nio M., Wada M., Sasaki H. et al. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. *J Pediatr Surg* 2015; 50:21-24.
34. Ng J, Paul A, Wright N, et al. Vitamin D Levels in Infants With Biliary Atresia: Pre- and Post-Kasai Portoenterostomy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:746. Pawłowska J. The importance of nutrition for pediatric liver transplant patients. *Clin Exp Hepatol.* 2016 Sep; 2(3): 105–108.
35. Pacheco M.C., Campbell K.M., Bove K.E. Ductal plate malformation-like arrays in early explants after a Kasai procedure are independent of splenic malformation complex (heterotaxy). *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12:355-60.
36. Petersen C., Harder D, et al. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. *Am J Gastroenterol.* 2008,103:712–719.
37. Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol.* 2015;7:392–405.
38. Russo P., Rand E.B., Loomes K.M. Chapter 10: Diseases of the biliary tree. In: Russo P, Ruchelli ED, Piccoli DA, eds. *Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2014;395–444.
39. Schreiber RA, Barker CC, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr* 2007;151:659–65665 e1. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25–9.

40. Schreiber R.A., Kleinman R.E. Genetics, immunology and biliary atresia: an opening or a diversijon? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993, 16: 111-113.
41. Schwarz K.B., Haber B.H., et al. Extrahepatic anomalies in infants with biliary atresia: results of a large prospective North American multicenter study. *Hepatology* 2013; 58:1724.
42. Serinet MO, Wildhaber BE, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics* 2009;123:1280–6. Serinet MO, Wildhaber BE, Broue' P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics* 2009;123:1280–6.
43. Shimadera S., Iwai N., et al. Significance of ductal plate malformation in the postoperative clinical course of biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2008;43:304-7.
44. Shneider B.L., Brown M.B., et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2006; 148: 467-474.
45. Shneider BL, Magee JC, et al. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics* 2012; 130:e607.
46. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60:362.
47. Stringer M.D., Davison S.M., Rajwal S.R., McClean P. Kasai portoenterostomy - 12 year experience with a novel adjuvant therapy regimen. *J Pediatr Surg.* 2007, 42:1324–1328.
48. Sundaram S.S., Mack C.L., et al. Biliary Atresia: Indications and Timing of Liver Transplantation and Optimization of Pre-Transplant Care. *Liver Transpl.* 2017 Jan; 23(1): 96–109.
49. Superina R., Magee J.C., et al. The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg.* 2011;254:577-85.
50. United Network for Organ Sharing. Data. <http://www.unos.org/donation/index.php?topic=data>. Accessed June 2013.
51. Wang K.S. Newborn screening for biliary atresia. *Pediatrics.* 2015;136(6):e1663–e1669.
52. Wendel D., Mortensen M., et al. Resolving malnutrition with parenteral nutrition before liver transplant in biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2018; 66 (2): 212–217.
53. Yang JG, Ma DQ, Peng Y, et al. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging* 2009;33:439–46].
54. Yoon H.J., Jeon T.Y., Yoo S.Y. et al. Hepatic tumours in children with biliary atresia: single-centre experience in 13 cases and review of the literature. *Clin Radiol* 2014;69:e113–9.