ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ

НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»

На правах рукописи

Евлюхина Наталья Николаевна

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук Г.В.Волынец

Научный консультант:

Доктор медицинских наук А.В.Филин

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 6

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 10

1.1 Общая характеристика 10

1.2 Определение сроков проведения трансплантации печени 11

1.3. Подходы к определению нарушений функции печени 17

1.4. Подходы к определению нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии 21

1.5. Оценка влияния нарушений структуры печени на нарушение ее функции 25

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 27

2.1. Характеристика пациентов 27

2.2. Методы исследования 32

2.3. Статистический анализ 40

2.4. Дизайн исследования 42

Глава 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ЕЕ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ 43

3.1. Разработка системы определения степени нарушения функции печени 43

3.2. Динамика степени нарушения функции печени у детей с аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона и хроническим гепатитом С на фоне терапии 49

Глава 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ 59

4.1. Разработка системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии 59

4.1.1. Морфологические изменения ткани печени при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С 62

4.1.2. Выраженность фиброза печени по данным фиброэластометрии при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С 67

4.1.3. Определение выраженности портальной гипертензии при хронических болезнях печени у детей 70

4.2. Динамика степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона и хроническим гепатитом С на фоне терапии 75

Глава 5. ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ НА НАРУШЕНИЕ ЕЕ ФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ 85

5.1. Морфологические изменения ткани печени и их влияние на нарушение ее функции 85

5.2. Взаимосвязь нарушения структуры печени и нарушения ее функции 90

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 93

ВЫВОДЫ 106

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 108

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТН - альфа-1-антитрипсиновая недостаточность

АИГ - аутоиммунный гепатит

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БВ - болезнь Вильсона

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРВП - варикозное расширение вен пищевода

ГДПВ - градиент давления в печеночной вене

ИГА – индекс гистологической активности

КТ - компьютерная томография

МКН - Международная классификация нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности

МКФ - Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

МКФ-ДП - Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОТП - ортотопическая трансплантация печени

ПТИ – протромбиновый индекс

СНСП - степень нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей

СНФП - степень нарушения функции печени

СТР - шкала Child-Trucotte-Pugh

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФЭГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХБП - хронические болезни печени

ХГВ – хронический гепатит В

ХГС - хронический гепатит С

ЦП - цирроз печени

AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases

EASL - European Association for Study of Liver

p - уровень значимости

MELD - Model of End-Stage Liver Disease

PELD - Pediatric End-Stage Liver Disease

R - коэффициент корреляции Пирсона

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

В структуре заболеваний детского возраста важное место занимают хронические болезни печени (ХБП), характеризующиеся прогрессирующим течением с нередким исходом в цирроз печени (ЦП) и инвалидизацией больных [30, 48, 52,]. Общая заболеваемость болезнями печени детского населения в возрасте 0-14 лет в Российской Федерации по данным на 2013г составила 44,1, а в возрасте 15-17 лет – 65,5 на 100000 населения соответствующего возраста [26, 27]. Впервые выявленная заболеваемость болезнями печени детского населения в возрасте 0-14 лет в Российской Федерации по данным на 2013г составила 16,0, а в возрасте 15-17 лет - 16,9 на 100000 населения соответствующего возраста [24, 25]. Смертность детского населения в Российской Федерации от болезней печени в 2008-2009 гг. составляла 0,2 на 100000 населения детского возраста [33].

ЦП подразделяется на компенсированный и декомпенсированный [48]. У детей с декомпенсированным циррозом основным методом улучшения прогноза заболевания является ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [10, 61, 104, 142]. Однако после трансплантации печени, как и после трансплантации других органов, пациент вынужден пожизненно получать иммуносупрессивную терапию [49, 103, 147], что ограничивает его жизнедеятельность, снижает качество жизни [22]. Поэтому актуален вопрос о сроках проведения трансплантации печени у детей.

Первая интегральная шкала оценки тяжести ЦП была предложена еще в 1973 году и используется до настоящего времени. Это шкала Child-Trucotte-Pugh (CTP), которая включает как показатели, имеющие строгие числовые значения, так и показатели, выраженность которых сложно оценить объективно и стандартизированно (энцефалопатия и асцит). По этой шкале можно оценить синтетическую (уровень сывороточного

альбумина и протромбиновое время) и детоксикационную (уровень билирубина, выраженность энцефалопатии) функции печени, а также синдром портальной гипертензии (выраженность асцита) [64, 68]. В 2000 и 2002 гг. были предложены современные шкалы MELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), которые позволяют проводить более тонкую градацию тяжести ЦП у детей (балльную, в сравнении с определением классов по CTP) и валидизированы для использования у детей (шкала PELD используется у детей от рождения до 12 лет, шкала MELD - у детей старше 12 лет и взрослых) [49, 102, 115, 159]. В этих шкалах при расчетах используются только объективные стандартизированные показатели (уровень билирубина, альбумина, значение международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового времени в крови), возраст пациента, наличие задержки физического развития ребенка, учитывается наличие декомпенсации функции почек и необходимость гемодиализа [83, 132]. Однако шкалы MELD и PELD не отражают степень нарушения структуры и функции печени и выраженность портальной гипертензии на том или ином этапе развития заболевания и используются лишь для прогнозирования краткосрочной выживаемости пациента (равное 20 баллам и более – плохой прогноз трёхмесячной выживаемости, менее 20 баллов – хороший прогноз трёхмесячной выживаемости) для определения срочности проведения трансплантации печени. Поэтому актуальным является разработка способов оценки степени нарушения структуры и функции печени на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [22]. Создание системы определения структурно-функциональных нарушений позволит объективно оценивать тяжесть поражения печени, в том числе в динамике, с оценкой эффективности проводимой терапии, а также служить критерием принятия решения о необходимости и срочности проведения трансплантации печени.

Цель исследования: разработка способа определения степени нарушения структуры и функции печени для объективной оценки

выраженности поражения органа, контроля их изменений в динамике и определения показаний к трансплантации печени при хронических формах ее патологии у детей.

Задачи исследования

1. Разработать способ определения степени нарушения функции печени при хронических формах ее патологии у детей на основе анализа данных комплексного клинико-лабораторного обследования.
2. Разработать способ определения степени нарушения функции печени и выраженности портальной гипертензии на основе анализа результатов диагностических методов исследования.
3. Определить взаимосвязь выраженности нарушений структуры и функции печени для контроля их изменений в динамике на фоне проводимой терапии.
4. Установить критерии определения показаний и срочности проведения трансплантации печени при хронических формах ее патологии у детей.

Научная новизна

Разработана балльная система определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Разработана балльная система определения степени нарушения функции печени у детей на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Показано, что наиболее значимо на нарушение функции печени влияют выраженность фиброза и степень гистологической активности.

Наибольшая степень нарушения функции и структуры печени и выраженность портальной гипертензии отмечается у детей при циррозе независимо от того, в исходе каких заболеваний он развивается.

Доказано, что нарушения структуры и функции печени при аутоиммунном гепатите и болезни Вильсона более выражены, чем при хроническом гепатите С.

Установлено, что показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкие нарушения ее структуры на 40% и более и стойкие нарушения функции печени на 40% и более. Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии на 60% и более и стойкое нарушение функции печени на 65% и более расцениваются как жизнеугрожающие и требуют проведения срочной трансплантации печени.

Практическая значимость

Разработанные балльная система определения степени нарушения функции печени и балльная система определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей могут служить объективным критерием тяжести поражения печени, использоваться для контроля за их изменениями в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии, быть критерием определения показаний и срочности проведения трансплантации печени, применяться для создания «модели пациента» при хронических болезнях печени с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, использоваться при проведении медико-социальной экспертизы при определении категории «ребёнок-инвалид».

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика

Печень - сложно функционирующий орган, и интегрально оценить степень тяжести поражения её структуры и нарушения функции не всегда представляется возможным.

Проблемой общественного здравоохранения является высокая смертность от терминальной стадии ЦП. Так, например, в США ЦП находится на 12 месте причин смерти у взрослых пациентов [57, 136]. У пациентов с ЦП прогноз заболевания зависит от его этиологии. Так, например, у детей хроническая HCV-инфекция редко сопровождается формированием ЦП [101, 122]. При хроническом гепатите С (ХГС) у 10–20% взрослых пациентов развивается цирроз в течение 20–30 лет от начала заболевания [72, 78]. В метаанализе исследований HCV-инфицированных наличие цирроза после 20 лет болезни наблюдалось в 15% случаев. [72, 153]. При аутоиммунном гепатите (АИГ) 50-80% детей уже имеют сформировавшийся ЦП на момент верификации диагноза. У 10% детей заболевание манифестирует с клиники осложнений ЦП (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), асцит) [32]. ЦП при болезни Вильсона (БВ) у детей на момент постановки диагноза выявляется в 43,6% случаев [43].

ЦП подразделяют на компенсированный и декомпенсированный [48]. Это позволяет при аналогичной скорости прогрессирования заболевания прогнозировать его исход и определять выживаемость. Переход от стадии компенсации к декомпенсации ЦП происходит со скоростью 5-7% в год [66]. Хорошо известно, что средняя продолжительность жизни при компенсированном и декомпенсированном ЦП значительно отличаются [137, 141], и поэтому прогностические показатели могут иметь различный вес в зависимости от стадии болезни [67]. Декомпенсированный цирроз

осложняется асцитом, желтухой, кровотечением из ВРВП, энцефалопатией, что нередко может быть причиной неблагоприятного исхода [87, 139]. Таким образом, установление прогноза у пациентов с ЦП остается сложной проблемой.

1.2 Определение сроков проведения трансплантации печени

Развитие трансплантологической помощи и рост числа трансплантаций печени, а также достижения в медицине и социальной политике (иммуносупрессивная, противовирусная терапия, система координации органного донорства) существенно изменили структуру смертности пациентов с ХБП. Так, в США количество выполняемых трансплантаций печени сохраняется на уровне выше 6000 ежегодно в течение последних 10 лет. При этом смертность от конечных стадий заболеваний печени с 1970 г. до 2009 г. снизилась на 47,2% [123, 143, 164]. В 1980 г. уровень смертности от ЦП составлял 15,1 на 100 тыс. человек, а в 2011 г. - 9,7 на 100 тыс.

Около 7,8% всех трансплантаций печени в США приходится на детский возраст, из них 9,0% выполненных операций проводятся у детей с декомпенсированным ЦП [147]. Одним из важных вопросов, связанных с оценкой тяжести поражения печени у детей при ее хронических болезнях, является определение конкретных сроков проведения трансплантации печени. Разработка прогностических моделей в трансплантологии вносит определенный вклад в решение данных вопросов. Взвешенная оценка всех рисков, ассоциирующихся как с самим заболеванием печени при его естественном течении, так и с трансплантацией и посттрансплантационным состоянием, необходима для определения оптимального времени оперативного вмешательства.

Накопленный опыт позволил разработать эффективные алгоритмы ведения пациентов до и после трансплантации, что в будущем должно значительно улучшить качество жизни и увеличит её продолжительность

после трансплантации печени. Тем не менее, такие вопросы, как четкие показания к трансплантации, оптимальное время её проведения при заболеваниях печени, остаются нерешенными, особенно у детей.

Первая интегральная шкала оценки тяжести ЦП была предложена еще в 1964 году шкала Child-Trucotte [64], модифицированная Pugh в 1973г. и получившая название шкалы Child-Trucotte-Pugh (CTP) [130], которая и сейчас относится к основным способам оценки тяжести поражений печени [64, 65].

Первоначально шкала была разработана для оценки функционального резерва печени, риска кровотечения из ВРВП и определения показаний к портокавальному шунтированию. После нескольких модификаций в настоящий момент шкала CTP включает показатели, отражающие синтетическую (уровень альбумина и протромбиновое время или МНО) и детоксикационную (уровень билирубина, выраженность энцефалопатии) функции печени, а также синдром портальной гипертензии (выраженность асцита) [64, 68]. Шкала CTP включает как показатели, имеющие строгие числовые значения, так и показатели, выраженность которых сложно оценить объективно и стандартизированно (энцефалопатия и асцит) [18]. Шкала CTP распределяет пациентов по трем классам тяжести (A, B и C), что большинство авторов считает недостаточным для определения риска смертности и оценки срочности трансплантации: к классу тяжести C могут быть отнесены как пациенты, трансплантация печени которым может быть отложена на многие месяцы, так и пациенты, требующие немедленной трансплантации [106]. В связи с этим была разработана модифицированная версия шкалы CTP, выделяющая дополнительный класс 0 по CTP для прогноза выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [109].

Также было проведено ретроспективное сравнительное исследование прогностической значимости модифицированной шкалы CTP, дополненной уровнем креатинина, с другими шкалами и индексами: CTP+натрий, MELD, MELD-Na на небольшой выборке взрослых пациентов (n=48). По данным этого исследования, оригинальная и модифицированная шкалы CTP имеют

наиболее высокую корреляцию со смертностью в 1-й месяц после ОТП, на основании чего авторами был сделан вывод о большей ценности именно этих моделей оценки тяжести заболевания печени для прогноза краткосрочной выживаемости после трансплантации по сравнению с другими моделями. При этом в анализе корреляций и прогностической значимости учитывали не класс, а балл по шкале CTP [133].

В то же время данные обследования 257 взрослых пациентов с ЦП в исходе различной хронической патологи печени, внесенных в лист ожидания для проведения трансплантации печени, показало хорошую прогностическую значимость шкалы CTP в течение 9 месяцев их наблюдения в сравнении со шкалой MELD [131]. Однако шкала CTP не валидирована для использования у детей.

В 2000 и 2002 гг. были предложены современные шкалы MELD и PELD, которые валидированы для использования у детей (шкала PELD используется у детей от рождения до 12 лет, а шкала MELD - у детей старше 12 лет и взрослых) и позволяют проводить более тонкую градацию тяжести ЦП у детей, поскольку выражается в баллах, а не в классах, как при CTP [49, 102, 115, 159]. В этих шкалах при расчетах используются только объективные стандартизированные показатели (сывороточный уровень билирубина, альбумина, МНО, протромбинового времени), возраст пациента, наличие задержки физического развития ребенка, учитывается наличие декомпенсации функции почек и необходимость гемодиализа [83, 132]. Однако шкалы MELD и PELD не отражают степень нарушения функции и структуры печени и выраженность портальной гипертензии на том или ином этапе развития заболевания и используются лишь для прогнозирования краткосрочной выживаемости пациента (более 20 баллов – плохой прогноз трёхмесячной выживаемости, менее 20 баллов – хороший прогноз трёхмесячной выживаемости) для определения срочности проведения трансплантации печени. В то же время модель MELD/PELD, в отличие от шкалы CTP, не включает оценку частых осложнений ЦП - печеночной энцефалопатии и асцита, что рассматривается как некоторое

ограничение [18]. В связи с этим были разработаны модифицированные модели MELD, включающие дополнительные параметры: содержание натрия в сыворотке, возраст донора, наличие и выраженность асцита, содержание альбумина в сыворотке, градиент давления в печеночной вене (ГДПВ). Гипонатриемия диагностировалась при уровне натрия сыворотки менее 126 ммоль/л и являлась независимым прогностическим маркером ближайшей смертности при ЦП. Считается, что включение уровня сывороточного натрия повышает прогностическую значимость модели MELD [97, 98].

Анализ показателей 432 пациентов различного возраста с хроническим вирусным гепатитом В при использовании модифицированной шкалы iMELD, включающая в себя возраст, показал ее большую значимость в прогнозе трехмесячной выживаемости, в сравнении со шкалой MELD [162]. В Китае с участием 191 больного, включавших пациентов младше 18 лет, с хроническим гепатитом В (ХГВ), была показана большая прогностическая значимость трехмесячной выживаемости модифицированных версий MELD-Na и iMELD, в сравнении со шкалой MELD [111].

Другими авторами было предложено оценивать состояние пациента по шкале MELD вместе с другим независимым прогностическим фактором - ГДПВ. Так, считается, что пациенты с ГДПВ менее 10 мм рт.ст. имеют 90% вероятность того, что у них не наступит клиническая декомпенсация в течение ближайших 4 лет. Напротив, высокий ГДПВ в сочетании с низким уровнем натрия в сыворотке рассматривается как фактор, позволяющий идентифицировать пациентов с высоким риском осложнений и смертности, несмотря на низкий балл по MELD [134, 148].

Другим пороговым значением для ГДПВ является его снижение на 20% от нормы, или менее 12 мм рт.ст. в ответ на медикаментозное лечение. При такой динамике считается, что у пациента риск таких осложнений ЦП, как кровотечение из ВРВП, асцит и спонтанный бактериальный перитонит ниже и прогноз выживаемости лучше [149]. Сравнение MELD и ГДПВ как независимых предикторов смертности в течение 3 и 12 месяцев при

декомпенсированном ЦП показало их одинаковую прогностическую точность, но измерение ГДПВ ограничено тем, что метод инвазивный [150].

Существует и еще один вариант модификации модели MELD, при котором использует уровень альбумина и натрия сыворотки. В исследовании, включавшем 40393 пациентов, внесенных в лист ожидания для проведения трансплантации печени, была получена линейная зависимость между уровнем альбумина и трехмесячной смертностью пациентов из листа ожидания, что обеспечило более высокую значимость индекса MELD+натрий+альбумин по сравнению с MELD и MELD+натрий для прогноза смертности в течение ближайших 3 месяцев. Было отмечено, что у пациентов, умерших от ЦП, при низком балле MELD в 27% случаев тяжесть состояния была бы оценена на 10 баллов выше при использовании модифицированной шкалы MELD [124].

Добавление дополнительного параметра, характеризующего реципиента, к модели MELD в большей части исследований повышало ее прогностическую значимость, но в основном в отношении дотрансплантационной смертности. Чтобы расширить применение модели MELD для прогноза посттрансплантационной выживаемости, было предложено добавить факторы, характеризующие донора, в частности его возраст. Сокращенное обозначение такой модели - D-MELD. В одном из исследований такая модель была признана доступным и быстрым методом прогнозирования выживаемости пациента после трансплантации печени от трупного донора после смерти его мозга [94]. Однако прогностическая ценность данной модели при других типах трансплантации печени значительно ниже или отсутствует. В другом исследовании было показано, что модель D-MELD может использоваться для прогноза выживания трансплантата при родственной трансплантации печени взрослым и, соответственно, для выбора оптимальной пары донор-реципиент [100]. Таким образом, в модифицированной модели D-MELD так или иначе учитывается возраст донора.

Тем не менее, различные модификации и усовершенствования международных шкал оценки степени тяжести пациентов с болезнями печени отражают лишь прогноз их выживаемости в течение определённого времени и не отражают степень тяжести поражения печени.

МКФ, которая принята ВОЗ в 2001 г. [22], и Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (МКФ-ДП), утвержденная в 2007 г. [161], которые были объединены на совещании Functioning and Disability Reference Group, ВОЗ (Мадрид, июнь 2010г.) [158], а их объединение было одобрено ВОЗ (Торонто, октябрь 2010г.) и включено в Family of International Classifications, выделяют структуры организма – его анатомические части, такие как органы, конечности и их составляющие, и функции организма – физиологические функции систем организма [22]. При этом нарушениями считаются проблемы, возникающие в структурах или функциях, такие как существенное отклонение или утрата [22, 161]. Оценка степени нарушения структуры печени на основе МКФ в настоящее время является неразработанным аспектом данной классификации. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует присоединиться к разработкам моделей оценки степени нарушения структуры и их систем у детей [127].

В настоящее время ведутся разработки способа определения степени нарушения структуры и функции органов пищеварения на основе МКФ [62, 85, 120], который может быть ценным инструментом, позволяющим на международном уровне описывать патологические процессы в печени, возникающие при различных ее заболеваниях, и степень их выраженности. Это необходимо также для клинической практики с целью определения прогноза и реабилитационного потенциала, разработки индивидуальной программы реабилитации, а также может использоваться при проведении медико-социальной экспертизы с целью установления категории «ребёнок-инвалид».

1.3. Подходы к определению нарушений функции печени

Определение степени нарушения функции печени в настоящее время является довольно сложной и дискутабельной проблемой.

При определении степени нарушения функций печени целесообразно исходить из того, что печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. Осуществление важнейшей функции печени - детоксикационной - также происходит в результате метаболизма белков, жиров и углеводов [16, 47, 58]. Таким образом, при оценке степени нарушения функций печени должна быть выделена роль печени в обмене белков, жиров и углеводов.

При обмене белков катаболизм большинства аминокислот начинается с двух типов реакций: трансаминирования (без промежуточного образования аммиака) и дезаминирования (с выделением аммиака), которые протекают преимущественно в печени. Катализируют эти реакции органоспецифичные ферменты аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ). Аммиак, образующийся при трансаминировании, токсичен для центральной нервной системы, поэтому в гепатоцитах под действием различных ферментов он превращается в нетоксичное хорошо растворимое соединение мочевину (синтез мочевины). В виде мочевины и солей аммония аммиак выводится из организма. Поражение печени и нарушение синтеза мочевины приводят к повышению содержания в крови и тканях аммиака [16, 20, 47, 58]. Поскольку АСТ и АЛТ наиболее активны в клетках печени, сердца и, в меньшей степени, скелетных мышц, в клинической практике широко используют определение уровня АСТ и АЛТ в сыворотке крови для диагностики болезней этих органов. В клетках сердечной мышцы количество АСТ значительно превышает количество АЛТ, а в печени — наоборот [16, 21, 37]. Поэтому особенно информативно одновременное определение содержания обоих

ферментов в сыворотке крови. Соотношение активности АСТ/АЛТ называют коэффициентом де Ритиса, который в норме у взрослых составляет 1,3–1,4. Этот показатель может изменяться при различных патологических процессах в печени как в сторону снижения при значительной цитолитической активности с преобладанием повышения АЛТ, так и в сторону повышения, когда значительно повышается активность АСТ, что может свидетельствовать о тяжелом поражении паренхимы печени [28]. Таким образом, нарушения процессов трансаминирования и дезаминирования сопровождаются повышением активности АЛТ и АСТ, а нарушение синтеза мочевины приводит к ее снижению и повышению содержания в крови и тканях аммиака. По степени изменений этих показателей можно судить и о степени нарушения функции печени в реакциях трансаминирования и дезаминирования.

Помимо трансаминирования и дезаминирования, печень участвует в синтезе некоторых факторов свертывания крови и собственных белков, среди которых наиболее значимыми и синтезируемыми только гепатоцитами, являются альбумин, фибриноген, протромбин, церулоплазмин, трансферрин [1, 5, 42, 47, 108, 160, 165]. Тяжелое поражение печени сопровождается снижением содержания в крови белков, синтезируемых только гепатоцитами. Определение концентрации этих белков позволяет оценить синтетическую функцию печени. Активность факторов протромбинового комплекса плазмы позволяет определять протромбин по Квику, который в настоящее время является общепринятым методом.

Печень играет ведущую роль в обмене липидных веществ — нейтральных жиров, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина. Ключевым звеном, характеризующим роль печени в обмене жиров, является синтезируемый гепатоцитами холестерин, из которого в печени образуются первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) [90]. Определение концентрации холестерина в крови позволяет судить о функции печени в обмене жиров. При паренхиматозных поражениях

печени синтетическая активность ее клеток ослаблена, и концентрация холестерина в крови снижается [21, 28].

При оценке степени нарушений функции печени необходимо оценивать и ее функцию в обмене гемохромного пигмента билирубина, который является одним из компонентов желчи. Содержание билирубина в крови увеличивается при сниженной способности к метаболизму и транспорту в желчь билирубина гепатоцитами [13, 21, 28, 50].

Печень — главный орган, в паренхиматозных клетках которого происходят биохимические превращения продуктов пищеварительного гидролиза углеводов и превращение их в глюкозу – форму энергии, доступную для клеток организма. Печень - депо углеводов, т.к. часть глюкозы хранится здесь в виде гликогена. Печень выполняет глюкостатическую функцию, поддерживая гомеостаз глюкозы в крови на постоянном уровне, играет центральную роль в многочисленных реакциях обмена углеводов. В печени происходят противоположно направленные процессы: синтез глюкозы - глюконеогенез и ее распад - гликолиз, тогда как в большинстве других органов происходит только гликолиз. В результате глюкоза при аэробном гликолизе окисляется до CO_2 и H_2O, а при анаэробном гликолизе — до пирувата, но с последующим превращением пирувата в лактат [3, 4, 37, 90]. В печени происходит еще два противоположно направленных процесса: синтез гликогена - гликогенез и его распад — гликогенолиз [9, 15, 17, 23, 29, 48]. Исходя из того, что продуктами полного переваривания углеводов являются моносахариды (глюкоза), а продуктом распада глюкозы при анаэробном гликолизе является лактат, эти показатели могут быть использованы для оценки степени нарушения функции печени в обмене углеводов.

Комплексная оценка резервов печени производится с помощью многочисленных лабораторных маркеров гепатодепрессии, целого ряда радионуклидных методов оценки функции гепатоцитов, большого комплекса динамических проб функционального состояния печени (с аминопирином, антипирином, галактозой, сорбитолом, индоциановым

зеленым, метаболитами лидокаина и др.) [34, 54, 63, 80, 84, 86, 96, 110, 112, 128, 129, 140, 151, 155, 166]. Однако ни один из них не отражает полностью функцию печени, а указывает лишь на какую-то определённую ее часть.

Так, например, существует оценка функционального состояния печени и почек у женщин, перенесших поздний гестоз [36], а также способ дифференциальной диагностики функциональных и органических нарушений гепатобилиарной системы у новорожденных и детей раннего возраста из группы перинатального риска путем исследования сыворотки крови [31]. Известен способ определения нарушений функции печени по ферментативной активности сыворотки крови и состояния микробиоценоза толстой кишки у пациентов с ХГВ и ХГС [38]. Имеется метод оценки метаболической функции печени по анаприлиновому тесту, проводимому с использованием слюны [34]. Также разработан метод оценки степени тяжести функциональных нарушений печени с помощью балльной системы, согласно которому оценку функционального состояния печени проводят путем доплерографии воротной вены, определяя диаметр ствола воротной вены, скорость линейного кровотока и объемного кровотока [12].

Существует мнение, что высокий уровень аммония в крови не является самостоятельным критерием для постановки диагноза печеночной энцефалопатии и не отражает прогностическое значение у детей с ХБП [113]. Согласно другому исследованию, уровень аммония в крови играет важную прогностическую роль в выживании пациентов с острой печеночной недостаточностью [163].

В рекомендациях European Association for the Study of the Liver (EASL) и American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2014 г. отражена необходимость определения уровня аммония в крови для оценки прогноза выживаемости пациента и эффективности терапии [95].

В исследовании, проведенном в Великобритании при участии 635 пациентов с декомпенсированным ЦП, доказана прогностическая значимость лактата [154].

В настоящий момент активно идут исследования по разработке и использованию моделей оценки степени нарушения функции органов и их систем у детей на основе МКФ [62, 85, 120]. Оценки степени нарушения функции печени на основе МКФ в настоящее время является неразработанным аспектом данной классификации.

1.4. Подходы к определению нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии

Основным методом оценки степени нарушения структуры печени является морфологическое исследование ее биоптатов [48, 50, 146]. Широко известны морфологические изменения печени при различных заболеваниях [32, 39, 116]. В литературе встречаются единичные работы, отражающие сравнительный анализ частоты встречаемости и выраженности типовых патологических процессов (воспаление, дистрофия, клеточная гибель, фиброз, цирроз) в ткани печени при различных заболеваниях [53, 88]. Это актуально как для дифференциальной диагностики, так и для оценки степени тяжести нарушения структуры печени.

Развитие современной медицины позволяет использовать для диагностики поражения органов брюшной полости лучевые методы визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ), ультразвуковую фиброэластометрию.

Одним из наиболее распространённых методов лучевой диагностики для первичной оценки нарушения структуры печени является УЗИ, позволяющее определить такие косвенные признаки портальной гипертензии, как диаметр селезеночной и воротной вен, размер селезенки, наличие артериовенозных шунтов [11, 50, 51].

Метод УЗИ является методом выбора для диагностики ЦП и контроля в динамике за течением заболевания [89, 125, 167, 168]. На ранней стадии

заболевания печень может иметь нормальный размер или быть незначительно увеличена. Может отмечаться повышение эхогенности ее паренхимы за счет фиброза и жировой дегенерации. На поздних стадиях появляется уменьшение правой доли, неровность ее края. Отмечается компенсаторное увеличение хвостатой доли печени. Метод УЗИ позволяет определить выраженность портальной гипертензии с оценкой размера селезенки, расширения ствола воротной и селезеночной вен, кавернозные преобразования, реканализацию пупочной вены, тромбоз воротной вены, доплеровское исследование воротной вены. В настоящий момент уделяется внимание таким показателям, как длина селезенки, диаметр ствола воротной вены, определяемых на основании метода УЗИ гепатобилиарной системы для прогноза заболевания у пациентов с ЦП в исходе ХГС [71].

Признаки портальной гипертензии проявляются увеличением диаметра воротной вены, который превышает 13 мм у взрослых пациентов, снижением скорости кровотока менее 15-18 см/с и утратой нормальных дыхательных пульсаций [89]. При дальнейшем прогрессировании заболевания поток в системе воротной вены может исчезнуть или стать обратным (гепатофугальным). Тем не менее, в случае обширного формирования коллатерального кровообращения эти признаки могут быть менее заметными, и поток в воротной вене может оставаться гепатопетальным. Таким образом, эти допплерографические параметры не являются надежными критериями прогнозирования степени фиброза или ЦП [89].

При анализе данных взрослых пациентов с ЦП были выявлены наиболее важные для прогноза выживаемости показатели, которые можно определить с помощью метода ультразвуковой допплерографии: диаметр печеночной артерии, пиковая и объемная скорость кровотока в печеночной артерии, диаметр околопупочной и верхней брыжеечной вен, линейная и объемная скорость кровотока в верхней брыжеечной вене. При этом для периода 18 месяцев с вероятностью более 50% прогнозируется летальный

исход при диаметре верхней брыжеечной вены более 9 мм, объемной скорости кровотока в верхней брыжеечной вене более 395 мл/мин и пиковой скорости кровотока в печеночной артерии не менее 103 см/сек [35].

В настоящий момент «золотым стандартом» оценки портальной гипертензии и степени ее выраженности является портальный градиент давления [41]. Но в связи с инвазивностью метода в настоящий момент активно разрабатываются альтернативные способы. Разработанный индекс АСТ/тромбоциты показал свою связь с уровнем градиента в воротной вене [157].

Исследование 21 пациента старше 18 лет установило сопоставимую диагностическую точность УЗИ и КТ гепатобилиарной системы с оценкой кровотока в воротной вене, размера селезенки, наличия асцита, реканализации пупочной вены [55].

Важную роль в диагностике поздних стадий заболевания может играть МРТ, выявляя признаки ЦП и его осложнения, а также диагностировать гепатоцеллюлярную карциному [79, 99]. Типичными признаками ЦП является наличие очагов с бугристыми контурами и увеличение хвостатой доли и латерального сегмента левой доли в сочетании с атрофией правой [19, 79]. Интенсивность сигнала при ЦП является неспецифическим признаком и зависит от степени жировой инфильтрации, фиброза и отложений железа. Так же хорошо визуализируются при проведении МРТ признаки портальной гипертензии, такие как спленомегалия, наличие артериовенозных шунтов, асцит.

МРТ и МР-ангиография также могут быть использованы для оценки венозной системы воротной вены [79]. При МРТ возможна визуализация ВРВП и других коллатеральных путей. Хотя на КТ визуализация возможна с аналогичной точностью, проведение МРТ предпочтительно в связи со значительно меньшей лучевой нагрузкой.

При выполнении КТ можно определить размеры и контуры печени, участки пониженной плотности из-за жировой инфильтрации. При

контрастном усилении также хорошо визуализируются признаки портальной гипертензии [19, 50, 59]. Сцинтиграфия печени, как правило, не играет ведущей роли при визуализации ЦП [79, 135, 152].

Проведена работа по изучению ультразвуковых допплеровских параметров печеночного кровотока при ЦП в сопоставлении с наличием проходимой околопупочной вены, классом ЦП по шкале CTP, степенью ВРВП и размерами селезенки. В исследование было включено 69 пациентов с диагнозом ЦП различной этиологии, у которых определяли диаметр и количественные показатели кровотока в собственной печеночной артерии, воротной и селезеночной венах, сплено-портальный индекс, допплеровский перфузионный индекс и другие. Также оценивали форму кровотока печеночных вен, размеры селезенки [14].

Одним из осложнений ЦП является формирование портальной гипертензии, которое определяется повышением давления в системе воротной вены, возникающей вследствие рубцовой деформации печени и повышением давления в печеночных синусоидах [49, 60]. Это приводит к возникновению ВРВП, выявляющегося у 60% пациентов с ЦП [81, 144]. Определить степень выраженности ВРВП можно методом фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС). Разработаны различные методики оценки степени выраженности ВРВП [45, 46, 126, 145].

Существует мнение, что с помощью методов лучевой визуализации сложно определить промежуточные стадии фиброза, а также не всегда удается выявить начальные признаки ЦП [11]. Во Франции проведен анализ уровня и динамики фиброза печени по данным фиброэластометрии 1025 пациентов с ХГС. Исследование показало высокую прогностическую значимость данного показателя у пациентов с ХГС [138, 156]. Неинвазивный метод исследования - фиброэластометрия может использоваться для количественной оценки фиброза или ЦП [82, 89, 118, 119].

В настоящий момент идут исследования по разработке и использованию моделей оценки степени нарушения структуры органов и их систем у детей на основе МКФ [62, 85, 120]

Оценки степени нарушения структуры печени на основе МКФ в настоящее время является неразработанным аспектом данной классификации.

1.5. Оценка влияния нарушений структуры печени на нарушение ее функции

В последнее время активно обсуждается вопрос о наличии корреляций между различными клинико-лабораторными и морфологическими показателями, отражающими степень выраженности нарушений структуры и функции печени [53, 69, 91, 114].

Проведено ретроспективное исследование 465 пациентов с ХГВ, целью которого было изучение взаимосвязи выраженности фиброза печени по данным морфологического исследования ткани печени и лабораторных показателей. Была выявлена положительная корреляционная связь между стадией фиброза печени и возрастом, индексом гистологической активности (ИГА), уровнем АСТ, АЛТ. Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между стадией фиброза печени и уровнем альбумина, тромбоцитов [69].

В настоящий момент отсутствуют работы, отражающие взаимосвязь степени нарушения микроструктуры печени и степени нарушения её функции, что является актуальным, т.к. позволит определить, какие патологические процессы в ткани печени наиболее значимо влияют на нарушение ее функции, более объективно оценивать тяжесть патологического процесса, течение заболевания в динамике на фоне лечения с оценкой его эффективности, влиять на решение о необходимости проведения трансплантации печени.

Также остается спорным вопрос о том, какие показатели использовать для прогноза пациентов с ЦП. Вопросы объективной оценки эффективности терапии и сроки проведения трансплантации печени у детей с декомпенсированным ЦП при неэффективности терапии остаются открытыми.

Заключение

Общепринятой стройной системы определения степени нарушения функции, структуры печени и выраженности портальной гипертензии на основе МКФ у детей, которые могли бы быть ценным инструментом, позволяющим описывать патологические процессы в печени, возникающие при различных ее заболеваниях, в настоящее время не существует. Создание системы определения структурно-функциональных нарушений позволит объективно оценивать тяжесть поражения печени, в том числе в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии, а также служить критерием принятия решения о необходимости трансплантации печени.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (руководитель – д.м.н., проф. А.С.Потапов) Научно-исследовательского института педиатрии и в отделении восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы (руководитель – к.м.н. О.С.Гундобина) Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» (директор – академик РАН, проф. А.А.Баранов), и на базе отделения пересадки печени (руководитель - д.м.н. А.В.Филин) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В.Петровского» (директор - д.м.н., проф. С.Л.Дземешкевич).

2.1. Характеристика пациентов

Под наблюдением находились 405 детей в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст 10,8±4,1): 192 мальчика (47,4%) и 213 девочек (52,6%) в период с марта 2005 г. по сентябрь 2014 г. (рисунок 1).

Из них в ФГБНУ НЦЗД наблюдалось 344 ребенка: 249 детей с различными ХБП (средний возраст 10,2±4,3 лет), среди которых 15 детей (средний возраст 5,4±3,9 лет), умерших от печеночной недостаточности (архивные данные) (таблица 1), и 95 детей (средний возраст 10,6±4,5 лет), у которых по результатам клинико-диагностических методов исследования данных за патологию печени выявлено не было, из них 42 мальчика (44,2%), 53 девочки (55,8%) (контрольная группа).

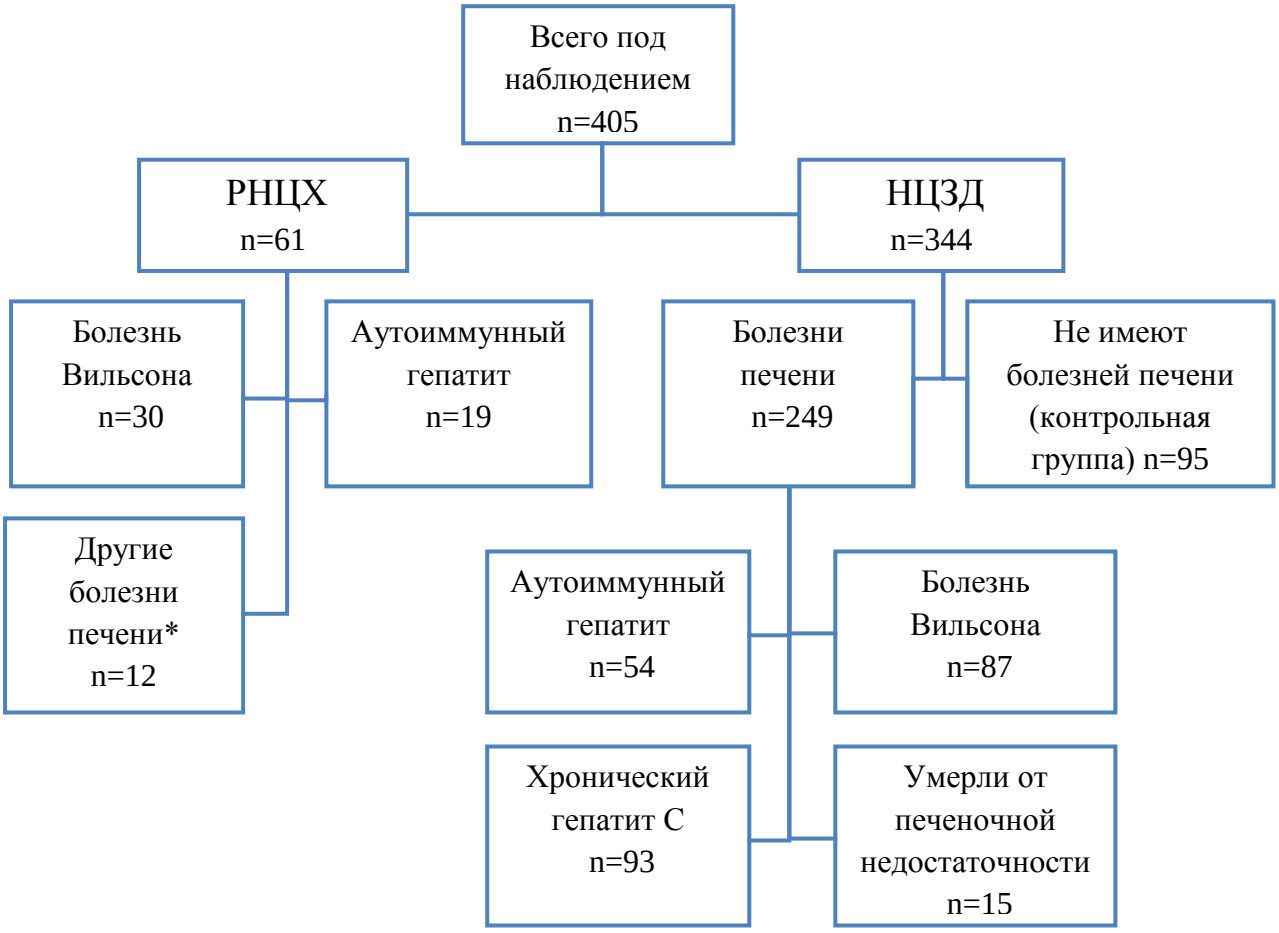


Рисунок 1 – Распределение детей в зависимости от места наблюдения.

* - Хронический гепатит В (n=1), гликогеновая болезнь 1 в тип (n=2), альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (n=1), криптогенный гепатит (n=8).

Таблица 1 – Количество и характеристика по полу и возрасту детей с хроническими болезнями печени, наблюдаемых в ФГБНУ НЦЗД (n=249)

Заболевание	**n (%)**	**Возраст, годы****	**Пол, %**	
			мальчики	**девочки**
Болезнь Вильсона	87 (34,9)	12,3±2,9	49,4	50,6
Аутоиммунный гепатит	54 (21,7)	10,2±3,5	37,0	63,0
Хронический гепатит С	93 (37,3)	8,3±4,1	55,9	44,1
Умерли от печеночной недостаточности*	15 (6,1)	5,4±3,9	33,3	66,7

Примечание. * - Атрезия внепеченочных желчных протоков (n=7), врожденный фиброз печени (n=3), билиарный цирроз печени (n=3), болезнь Вильсона (n=2). ** - Среднее арифметическое значение (M) ± стандартное отклонение среднего (σ).

Из 405 детей в отделении пересадки печени ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского наблюдался 61 ребенок (средний возраст 12,7±3,9 лет) в период с марта 2005 г. по сентябрь 2014 г.: 25 мальчиков (41,0%), 36 девочек (59,0%) (таблица 2). У 59 детей (96,7%) был выявлен ЦП в исходе различных заболеваний печени, у 2 детей (3,3%) ЦП выявлен не был. Всем детям этой группы была проведена трансплантация печени.

Таблица 2 – Количество и характеристика по полу и возрасту детей, наблюдаемых в ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского, которым была проведена трансплантация печени (n=61)

Заболевание	**n (%)**	**Возраст, годы****	**Пол, %**	
			мальчики	**девочки**
Болезнь Вильсона	30 (49,2)	13,9±2,3	43,3	56,7
Аутоиммунный гепатит	19 (31,1)	12,1±3,6	31,6	68,4
Другие болезни печени *	12 (19,7)	11,1±6,2	41,7	58,3

Примечание. * - Хронический гепатит В (n=1), гликогеновая болезнь 1 в тип (n=2), альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (n=1), криптогенный гепатит (n=8). ** - Среднее арифметическое значение (M) ± стандартное отклонение среднего (σ).

При разработке балльной системы определения степени нарушения функции печени, результаты биохимических исследований крови 15 пациентов, умерших от печеночной недостаточности (см. табл. 1), расценивались как показатели, характеризующие абсолютное нарушение функции печени [22].

В качестве контрольной группы были проанализированы данные историй болезней 95 детей (средний возраст 10,6±4,5 лет), у которых по результатам клинико-диагностических методов исследования болезней печени выявлено не было. Результаты биохимических исследований крови этих детей расценивались как показатели, характеризующие отсутствие нарушений функции печени [22].

Для разработки балльной системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии проведен многофакторный регрессионный анализ показателей 295 детей с различными хроническими болезнями печени (ХБП), наблюдавшихся в ФГБНУ НЦЗД и ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского, в том числе дети, которым была проведена трансплантация печени (n=61) (таблица 3).

Таблица 3 – Количество и характеристика по полу и возрасту детей с хроническими болезнями печени (n=295)*

Заболевание	**n (%)**	**Возраст, годы****	**Пол, %**	
			мальчики	**девочки**
Болезнь Вильсона	117 (39,7)	12,7±2,8	47,9	52,1
Аутоиммунный гепатит	73 (24,7)	10,6±3,6	35,6	64,4
Хронический гепатит С	93 (31,5)	8,3±4,1	55,9	44,1
Другие болезни печени ***	12 (4,1)	11,1±6,2	50,0	50,0

Примечание. * - Исключены дети, умершие от печеночной недостаточности (n=15) и дети, не имеющие болезней печени (n=95). ** - Среднее арифметическое значение (M) ± стандартное отклонение среднего (σ). *** - Хронический гепатит В (n=1), гликогеновая болезнь 1 в тип (n=2), альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (n=1), криптогенный гепатит (n=8).

Результаты исследований детей, умерших от печеночной недостаточности, не брались в разработку системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии в связи с недостаточным количеством совокупных данных инструментальных методов исследования.

Для оценки изменений структуры печени и изучения их взаимосвязи со степенью нарушения ее функции было проведено морфологическое исследование биоптатов печени 171 пациента (средний возраст 10,8±3,8 лет) с АИГ (23,4%), БВ (26,3%) и ХГС (50,3%) (таблица 4).

Таблица 4 – Количество и характеристика по полу и возрасту детей с хроническими болезнями печени, которым было проведено морфологическое исследование (n=171)

Заболевание	n (%)	Возраст, годы	Пол, %	
			мальчики	девочки
Болезнь Вильсона	45 (26,3)	12,4±3,0	60,0	40,0
Аутоиммунный гепатит	40 (23,4)	11,0±3,0	29,2	70,8
Хронический гепатит С	86 (50,3)	8,3±4,1	54,7	45,3

В структуре болезней печени у детей условно выделяют три группы: аутоиммунные, метаболические и вирусные болезни печени [50]. Как наиболее часто встречающиеся, с целью валидации разработанных балльных систем, в каждой выделенной группе болезней для анализа динамики нарушения структуры и функции печени на фоне терапии были проанализированы данные 234 пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НЦЗД: 54 ребенка с АИГ (23,1%), 87 – с БВ (37,2%) и 93 – с ХГС (39,7%) (таблица 5). Также проанализированы данные 49 пациентов (средний возраст 12,6±3,9) с ЦП в исходе БВ (61,2%) и АИГ (38,8%), которым была проведена трансплантация печени в ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского.

Таблица 5 – Количество и характеристика по полу и возрасту детей с хроническими болезнями печени, обследованных в динамике на фоне терапии (n=234)

Заболевание	Наличие цирроза печени	n (%)	Возраст, годы*	Пол, %	
				мальчики	девочки
Болезнь Вильсона	нет	29 (12,4)	11,8±3,1	31,0	69,0
	есть	58 (24,8)	13,4±2,2	58,6	41,4
Аутоиммунный гепатит	нет	21 (9,0)	10,1±2,6	33,3	66,7
	есть	33 (14,1)	10,9±3,9	39,4	60,6
Хронический гепатит С	нет	87 (37,2)	8,0±4,2	49,4	50,6
	есть	6 (2,6)	11,5±1,5	66,7	33,3

Примечание. * - Среднее арифметическое значение (M) ± стандартное отклонение среднего (σ).

Протоколы исследования были одобрены независимыми локальными этическими комитетами и учеными советами ФГБНУ НЦЗД и ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

2.2. Методы исследования

Диагноз аутоиммунный гепатит (АИГ) и его лечение определяли согласно рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [117], диагноз болезнь Вильсона (БВ) и его лечение - согласно рекомендациям European Association for Study of Liver (EASL) [73], диагноз хронический гепатит С (ХГС) и его лечение - согласно рекомендациям EASL [76], диагноз хронический гепатит В (ХГВ) - согласно рекомендациям EASL [75], диагноз гликогеновая болезнь 1в тип и его лечение – согласно рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [105], диагноз альфа-1-антитрипсиновая недостаточность и его лечение - согласно рекомендациям American Thoracic Society (ATS) и European Respiratory Society (ERS) [77], диагноз атрезия внепеченочных желчных протоков и его лечение - согласно рекомендациям North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) [92], диагноз врожденный фиброз печени и его лечение - согласно рекомендациям Office of Rare Diseases and National Human Genome Research Institute [93], диагноз билиарный цирроз печени и его лечение - согласно рекомендациям EASL [74].

ЦП у пациентов с ХБП устанавливали на основании данных инструментальных методов диагностики и морфологического исследования ткани печени.

Критерием прогноза трёхмесячной выживаемости являлись шкалы MELD и PELD. Шкала PELD применялась у детей от рождения до 12 лет [102, 115, 159]:

PELD = 0,480 x Log e (общий билирубин, мг/дл) + 1,857 x Log e (МНО) – 0,687 x Log e (альбумин, г/дл) + 0,436 (если возраст младше 1 года) + 0,667 (если показатели физического развития по массе или росту ниже средних значений более чем на 2 стандартных отклонения)

Шкала MELD - у детей старше 12 лет [102, 115, 159]:

MELD = (0,957 x Log e (креатинин, мг/дл) + 0,378 x Log e (общий билирубин, мг/дл) + 1,120 x Log e (МНО) + 0,643

Плохой прогноз трехмесячной выживаемости определяли при 20 баллах и более по шкале MELD и PELD, хороший прогноз трехмесячной выживаемости – при количестве баллов менее 20.

Интервалы между повторными госпитализациями зависели от течения заболевания и осуществлялись с периодом 6 месяцев для контроля эффективности терапии.

Для оценки степени нарушения функции печени всем детям проводилось биохимическое исследование крови: альбумин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, холестерин, глюкоза натощак, лактат, аммиак, мочевина, трансферрин, церулоплазмин, протромбин по Квику, фибриноген - в централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Е.Л.Семикина) НИИ Педиатрии ФГБНУ НЦЗД (директор – академик РАН, проф. А.А.Баранов) и в лаборатории клинической биохимии (руководитель – д.м.н. Ю.В.Михайлов) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (директор – д.м.н., проф. С.Л.Дземешкевич). Биохимические исследования проведены при помощи автоматических биохимических анализаторов Beckman Coulter UniCell DxC600 и DxC800 (Beckman Coulter,

США). Исследование показателей коагуляционного гемостаза проводилось с использованием прибора STA compact (Roche, Франция).

Для оценки степени нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии проводились лучевые методы исследования.

Непрямая ультразвуковая фиброэластометрия печени проводилась 124 пациентам на аппарате Fibroscan 502 (Echosens SA, Франция) с использованием датчика Small2 в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой (руководитель – проф., д.м.н. А.С.Потапов) НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД. Показатели эластичности печени (кПа) сопоставлены в соответствии с международными рекомендациями со стадиями фиброза по Metavir (таблица 6).

Таблица 6 - Показатели фиброэластометрии в соответствии с морфологическими стадиями фиброза печени по Metavir [138]

Стадия фиброза	**Показатели значений эластичности ткани печени, кПа**
F0	1,5-5,8
F1	5,9-7,2
F2	7,3-9,5
F3	9,6-12,5
F4	более 12,5

Согласно полуколичественной оценке фиброза по шкале Metavir, степень фиброза оценивалась как F0 – отсутствие фиброза, F1 (минимальный фиброз) – портальный фиброз без септ, F2 (умеренный фиброз) – портальный фиброз с единичными септами, F3 (выраженный фиброз) – портальный фиброз с септами, F4 – цирроз [161].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполнено 390 пациентам в отделении ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., проф. И.В.Дворяковский) ФГБНУ НЦЗД и в лаборатории ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., проф. Ю.Р.Камалов) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского на аппаратах Aloka

SSD-680 и SSD-1700 (Aloka Co, Япония) датчиками с частотой 3,5-5 МГц, Logiq-9 (GE HC, США) датчиками 5-14 МГц. УЗИ проводилось по общепринятой методике с измерением верхне-нижних размеров правой и левой долей печени, визуализации контура печени и структуры печеночной паренхимы; продольного и поперечного размеров селезенки; длины, диаметра, просвета желчного пузыря; диаметров воротной и селезеночной вен (таблица 7) [11].

Таблица 7 – Нормальные размеры селезенки и диаметр ствола воротной и селезеночной вен в зависимости от роста ребенка [11]

Рост, см	**Длина селезёнки, мм**	**Диаметр воротной вены, мм**	**Диаметр селезёночной вены, мм**
60-69	54,60±6,77	3,2±0,5	3,27±0,64
70-79	62,07±5,79	3,5±0,6	3,02±0,39
80-89	67,06±4,97	4,1±0,8	3,06±0,42
90-99	70,85±7,10	4,7±0,7	3,47±0,52
100-109	73,14±7,20	5,0±0,6	3,96±0,76
110-119	76,90±6,12	5,6±0,7	4,22±0,60
120-129	83,97±7,44	5,9±0,6	4,62±0,75
130-139	88,86±9,30	6,5±0,8	4,92±0,53
140-149	92,20±9,21	7,1±0,7	5,40±0,68
150-159	98,11±9,58	7,3±1,0	5,46±0,82
160-169	102,44±8,62	8,1±1,0	5,76±0,91
более 170	108,45±9,25	8,3±1,2	6,10±0,68

Примечание. Среднее арифметическое значение (M) ± стандартное отклонение среднего (σ).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости выполнялась 98 пациентам в отделении лучевой диагностики (руководитель – к.м.н. А.В.Аникин) Консультативно-диагностического центра ФГБНУ НЦЗД и в отделении рентгенодиагностики и компьютерной томографии

(руководитель – к.м.н. В.В.Ховрин) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным усилением с целью контрастирования сосудов портальной системы проведена 118 пациентам в отделении компьютерной томографии (руководитель – д.м.н. Е.И.Зеликович) ФГБНУ НЦЗД и в отделении рентгенодиагностики и компьютерной томографии (руководитель – к.м.н. В.В.Ховрин) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского на мультиспиральном компьютерном томографе «Light Speed – 16» (General Electric, США).

Для уточнения диагноза и определения морфологической активности заболевания 171 пациенту проводилась пункционная биопсия печени в отделении общей хирургии (руководитель - д.м.н., проф., Д.А.Морозов) НИИ детской хирургии (директор – д.м.н., проф., Д.А.Морозов) ФГБНУ НЦЗД врачом-хирургом – д.м.н., проф. В.М.Сеняковичем. Для оценки степени нарушения структуры печени проводилось морфологическое исследование биоптатов печени на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии №2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель - д.м.н., проф. Е.Л.Туманова). Оценивалась выраженность патологических процессов: воспаления (инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, нейтрофилами портальных трактов), дегенерации (гидропическая, ацидофильная, жировая дистрофия гепатоцитов), клеточная гибель (некроз, апоптоз гепатоцитов), фиброз. Для оценки индекса гистологической активности (ИГА) использовался полуколичественный индекс Knodell (таблица 8), в котором критерии наличия и выраженности перипортального и мостовидного некроза оценивались по 10 балльной шкале. Наличие и выраженность внутридолькового фокального некроза и дистрофии оценивались по 4 балльной шкале, наличие и выраженность воспалительного инфильтрата в портальных трактах - по 4 балльной шкале. При этом степень гистологической активности, полученную при оценке

этих параметров, расценивали как минимальную при количестве набранных баллов 1-3, низкую – 4-8, умеренную – 9-12, высокую 13-18 [107].

Таблица 8 – Индекс гистологической активности по методу R.G.Knodell et al. [107]

Диагностические критерии	**Баллы**
1. Перипортальный и мостовидный некроз гепатоцитов	
Отсутствует	0
Слабо выраженный ступенчатый некроз	1
Умеренно выраженный ступенчатый некроз (менее 50% портальных трактов)	3
Выраженный ступенчатый некроз (более 50% портальных трактов)	4
Умеренно выраженный ступенчатый и мостовидный некроз	5
Выраженный ступенчатый и мостовидный некроз	6
Мультилобулярный некроз	10
2. Внутридольковый фокальный некроз и дистрофия гепатоцитов	
Отсутствует	0
Слабо (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация, рассыпанные фокусы гепатоцеллюлярного некроза менее чем в 1/3 долек)	1
Умеренно выражены (1/3–2/3 долек)	3
Выражены (более 2/3 долек)	4
3. Воспалительный инфильтрат в портальных трактах	
Отсутствует	0
Слабо выраженное портальное воспаление (единичные воспалительные клетки менее чем в 1/3 портальных трактов)	1
Умеренно выраженное портальное воспаление (воспалительные клетки в 1/3–2/3 портальных трактов)	3
Выраженное портальное воспаление (более 2/3 портальных трактов плотно заполнены воспалительными клетками)	4

Оценка стадии фиброза при морфологическом исследовании биоптатов печени проводилась по методу R.G.Knodell в модификации V.Desmet и соавт., при этом степень фиброза оценивалась в зависимости от его выраженности по 4-х балльной шкале (таблица 9) [70].

Таблица 9 – Оценка стадии фиброза печени по методу R.G.Knodell в модификации V.Desmet и соавт. [70]

Характеристика проявлений	Баллы
Фиброз отсутствует	0
Слабый фиброз (портальный и перипортальный)	1
Умеренный фиброз (порто-портальные септы)	2
Тяжелый фиброз (центро-портальные септы)	3
Цирроз	4

Наличие варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) и степень его выраженности оценивались 385 пациентам при проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) на базе отделения эндоскопических и морфологических исследований (руководитель - д.м.н. М.М. Лохматов) Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф., Л.С. Намазова-Баранова) ФГБНУ НЦЗД и в отделении эндоскопии (руководитель - д.м.н. М.В.Хрусталева) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского при использовании видеогастроскопов GIF XP150N, XP160, N180 (Olympus, Япония) с помощью цифровой видеоэндоскопической системы EVIS EXERA-II (Olympus, Япония) и видеогастроскопами EG-530N, EG-450PE с помощью цифровой видеоэндоскопической системы 4400 (Fujinon, Япония). Оценка степени ВРВП и желудка проводилась согласно классификации А.А.Шаврова [44]. Первичную эндоскопическую диагностику ВРВП проводили с учетом их структурных и функциональных изменений. Структурная характеристика осуществлялась раздельно: по цвету, размеру, форме, протяженности и сужению просвета органа с последующим присвоением баллов каждому признаку от нуля до трех. Среди структурной разновидности варикозной трансформации вен цветовая окраска была представлена: розовые или серовато-голубые тяжи – 1 балл, красные стволы или узлы – 2 балла и багрово-синюшные – 3 балла; размер до 0,3 см – 1 балл, от 0,4 до 0,5 – 2

балла, свыше 0,6 – 3 балла; протяженность от кардио-эзофагеального перехода до нижней трети – 1 балл, до средней трети – 2 балла, до верхней трети – 3 балла. По форме выделяли линейные или узловатые и если они выступали, суживая просвет органа на 1/3 (поражение 1-2 стенок) – 1 балл, перекрывающие просвет органа на половину с частичным зиянием кардии (поражение 2-3 стенок) – 2 балла, широко выступающий сосудистый конгломерат, уменьшающий просвет органа на 2/3 с зиянием кардии (поражение 3-4 стенок) – 3 балла. Сумма баллов подразделялась на четыре степени: I степень - 3-6 баллов, II – 7-8 баллов, III – 9-10 баллов, IV - 11-12 баллов [46].

Количество пациентов, которым проводились лабораторные и инструментальные исследования в зависимости от срока госпитализации представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Количество пациентов, которым проводились лабораторные и инструментальные методы исследования, и количество проведенных исследований

Наименование исследования	**Количество пациентов, которым проведено исследование**	**Количество проведённых исследований**
Биохимическое исследование крови	405	807
УЗИ органов брюшной полости	405	807
Непрямая ультразвуковая фиброэластометрия печени	124	319
МРТ органов брюшной полости	98	145
КТ органов брюшной полости	118	164
Пункционная биопсия печени	171	171
ФЭГДС	385	787
Всего проведённых исследований		3200

Разработка системы определения степени нарушения функции печени и системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии проводилась согласно рекомендациям МКФ, в которой нарушения функции или структуры на 0-4% расценивались как отсутствие нарушений, на 5-24% - как незначительные нарушения, на 25-49% – как умеренные нарушения, на 50-95% - как тяжёлые нарушения, на 96-100% - как абсолютные нарушения [22].

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS 16 (SPSS Inc., США).

Количественные переменные описывались числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), медианой (Me), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами. Для первоначального анализа количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, критерия Лиллиефорса и теста Шапиро-Вилка. Для сравнения нормально распределенных количественных данных использован t-критерий Стьюдента. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод - критерий Манна-Уитни. При анализе качественных переменных достоверность различий в частоте встречаемости того или иного признака в сравниваемых группах оценивали по критерию хи-квадрат (χ^2). Для анализа связи между признаками применяли метод корреляции Пирсона (R), однофакторный/многофакторный дисперсионный анализ, метод линейной

регрессии. Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5-0,7- умеренная, 0,7-0,9- сильная. Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha=0,05$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$. Анализ диагностической значимости для проведения трансплантации печени системы определения степени нарушения функции печени и системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей, а также оценку уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC-кривых при использовании данных 295 пациентов, страдающих хроническими болезнями печени (см. табл. 3). Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой (AUC). Анализ длительности наблюдения за пациентами до момента проведения трансплантации печени оценивали методом Каплана-Мейера.

2.4. Дизайн исследования

Ретроспективное, неконтролируемое исследование архивных историй болезни, отобранных сплошным методом в алфавитном порядке.



Глава 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ЕЕ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

3.1. Разработка системы определения степени нарушения функции печени

Для разработки системы определения степени нарушения функции печени у детей на основе МКФ оценивали 14 биохимических показателей крови, характеризующих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов: АЛТ, АСТ, коэффициент де Ритиса, мочевину, аммиак, альбумин, церулоплазмин, трансферрин, фибриноген, протромбин по Квику, холестерин, билирубин, глюкозу, лактат. Результаты биохимического исследования крови, полученные при обследовании пациентов, не имеющих патологии печени (n=95), расценивались как показатели, характеризующие «отсутствие нарушений» функции печени. Результаты биохимического исследования крови, полученные при обследовании 15 пациентов, умерших вследствие печеночной недостаточности, расценивали как показатели, характеризующие «абсолютное нарушение» функции печени.

Степень выраженности изменений таких показателей, как АЛТ и АСТ, в клинической практике принято оценивать в числе «норм», отражающих верхнюю границы нормы данного показателя. При этом повышение АЛТ в 1,5 раза выше нормы расценивалось как минимальная цитолитическая активность, в 2–3 раза выше нормы — как слабая, в 3–10 раз — как умеренная, в 10 раз и более — как выраженная [2].

Учитывая, что коэффициент де Ритиса при различных заболеваниях может быть как повышенным, так и пониженным, в зависимости от состояния цитолитической активности, оценивали как степень его снижения

в процентах, так и степень его повышения в процентах по отношению к показателям детей, не имеющих патологии печени.

У пациентов, не имевших заболеваний печени, сывороточный уровень АЛТ составил 16,7±0,5 МЕ/л, АСТ - 28,1±0,5 МЕ/л, коэффициент де Ритиса - 1,78±0,05. Эти показатели были расценены как характеризующие «отсутствие нарушений» функции печени в процессах трансаминирования и дезаминирования и позволили заключить, что при отсутствии нарушений функции печени активность АЛТ не должна превышать 17,2 МЕ/л, АСТ - 28,6 МЕ/л, и их можно условно считать «одной нормой»; коэффициент де Ритиса должен находиться в пределах 1,73–1,83.

У пациентов, умерших вследствие печеночной недостаточности, сывороточный уровень АЛТ составил 244,3±27,0 МЕ/л, АСТ - 360,8±81,0 МЕ/л, коэффициент де Ритиса - 3,57±0,35. Эти показатели были использованы как характеризующие «абсолютное нарушение» функции печени и позволили заключить, что АЛТ выше 217,3 МЕ/л (т.е. выше «10 норм»), АСТ выше 279,8 МЕ/л (выше «13 норм»), а также коэффициент де Ритиса более 3,22 являются показателями абсолютного нарушения функции печени в процессах трансаминирования и дезаминирования.

Концентрация общего билирубина у детей, не имевших заболеваний печени, составила 12,8±1,0 мкмоль/л, а у пациентов, умерших вследствие печеночной недостаточности, уровень общего билирубина составил 254,6±52,8 мкмоль/л. Следовательно, при отсутствии нарушений функции печени показатель общего билирубина не должен превышать 14,0 мкмоль/л, и его условно можно расценивать как «одну норму», тогда как повышение более 201,8 мкмоль/л (т.е. более «14 норм») относительно показателей детей, не имевших заболеваний печени, говорит об «абсолютном нарушении» функции печени в процессах обмена билирубина.

Этот же принцип распределения относительно шкал «отсутствие нарушений» и «абсолютные нарушения» использовался и для всех других

биохимических показателей, характеризующих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов: альбумина, фибриногена, протромбина, трансферина, церулоплазмина, холестерина, мочевины, аммиака, глюкозы, лактата.

При оценке степени нарушения функций организма МКФ рекомендует считать «умеренными» нарушения, при которых показатели достигают середины шкалы «абсолютное нарушение» [22]. В соответствии с этим, уровень показателей АЛТ, АСТ и коэффициент де Ритиса, которые могут свидетельствовать об умеренном нарушении функции печени, составляют: для АЛТ - 84,0-150,6 МЕ/л (5-9 условных «норм»), для АСТ - 112,4-196,0 МЕ/л (4-7 условных «норм»), для коэффициента де Ритиса - повышение до 2,28-2,73 (25-49% показателя пациентов с абсолютным нарушением функции печени). Уровень общего билирубина составляет 77,0-139,0 мкмоль/л (5-10 условных «норм»).

Уровень биохимических показателей, располагающихся в диапазоне между показателями, характеризующими «отсутствие нарушений» и «умеренные нарушения», расценивались как «незначительные нарушения», а между показателями, характеризующими «умеренные нарушения» и «абсолютные нарушения» - как «тяжелые нарушения».

Этот же принцип распределения применялся и для всех других биохимических показателей, характеризующих функции печени.

Заболевания печени могут сопровождаться различными вариантами изменений биохимических показателей, используемых при оценке степени нарушения функции печени в обмене белков, жиров и углеводов, влияние сочетанности изменений которых нередко трудно учесть. С этой целью в качестве вспомогательного инструмента разработана пятибалльная система оценки степени нарушений функции печени (СНФП) (таблица 11).

Таблица 11 - Балльная система оценки степени нарушения функции печени у детей

Показатели	**Единицы измерения**	**Отсутствие нарушений (снижение функции на 0-4%)**	**БАЛЛЫ**	**Незначительные нарушения (снижение функции на 5-24%)**	**БАЛЛЫ**	**Умеренные нарушения (снижение функции на 25-49%)**	**БАЛЛЫ**	**Тяжёлые нарушения (снижение функции на 50-95%)**	**БАЛЛЫ**	**Абсолютные нарушения (снижение функции на 95-100%)**	**БАЛЛЫ**
Глюкоза натощак	ммоль/л	≥4,48	4	3,58-4,47	3	2,40-3,57	2	1,45-2,39	1	≤1,44	0
Лактат	мЭкв/л	≤1,56	4	1,57-1,86	3	1,87-2,24	2	2,25-2,93	1	≥2,94	0
Альбумин	г/л	≥42,3	4	37,1-42,2	3	31,9-37,0	2	26,7-31,8	1	≤26,6	0
Церулоплазмин	мг/дл	≥20,0	4	16,7-19,9	3	13,3-16,6	2	10,0-13,2	1	≤9,9	0
Фибриноген	г/л	≥3,04	4	2,50-3,03	3	1,98-2,49	2	1,45-1,97	1	≤1,44	0
Протромбин по Квику	%	≥95,7	4	90,7-95,6	3	58,5-90,6	2	26,4-58,4	1	≤26,3	0
Трансферрин	мг/дл	≥244	4	202-243	3	176-201	2	150-175	1	≤149	0
АЛТ	МЕ/л	≤17,2	4	17,3-83,9	3	84,0-150,6	2	150,7-217,3	1	≥217,4	0
АСТ	МЕ/л	≤28,6	4	28,7-112,3	3	112,4-196,0	2	196,1-279,7	1	≥279,8	0
Коэффициент де Ритиса	АСТ/ АЛТ	1,73-1,83	4	1,31-1,72 или 1,84-2,27	3	0,88-1,30 или 2,28-2,73	2	0,09-0,87 или 2,74-3,57	1	≤0,08 или ≥3,58	0
Аммиак (ионы аммония)	мЭкв/л	≤32,0	4	32,1-39,7	3	39,8-47,7	2	47,8-62,4	1	≥62,5	0
Мочевина	ммоль/л	≥3,7	4	3,2-3,6	3	2,7-3,1	2	2,2-2,6	1	≤2,1	0
Билирубин общий	мкмоль/л	≤14,0	4	14,1-76,5	3	76,6-139,9	2	140,0-201,9	1	≥202	0
Холестерин	ммоль/л	≥4,0	4	3,3-3,9	3	2,7-3,2	2	2,0-2,6	1	≤1,9	0
Максимально возможное количество баллов			56								

Уровень каждого биохимического показателя, соответствующий «отсутствию нарушений», оценивается в «4» балла, «незначительным нарушениям» - в «3» балла, «умеренно выраженным нарушениям» – в «2» балла, «тяжёлым нарушениям» – в «1» балл, «абсолютным изменениям» – в «0» баллов. Сумма баллов, набранных при оценке биохимических показателей, служит оценкой степени нарушения функции печени. При отсутствии нарушений функции печени (снижение функции на 0,0-4,0%) суммарное количество набранных баллов равно 54-56, при незначительных нарушениях (снижение функции на 5-24%) – 43-53 балла, при умеренных нарушениях (снижение функции на 25-49%) - 29-42 балла, при тяжелых нарушениях (снижение функции на 50-95%) - 3-28 баллов, при абсолютных нарушениях (снижение функции на 96-100%) - 0-2 балла.

На основании разработанной балльной системы был проведен сравнительный анализ биохимических показателей, характеризующих функции печени пациентов с хроническими ее болезнями (см. табл. 5), которым не была показана трансплантация печени в соответствии со шкалами MELD и PELD, и больных, которым была проведена трансплантация печени (см. табл. 2). Результат исследования показал, что у пациентов, которым была проведена трансплантация печени, функция печени была снижена на 47,1±13,3%, а у детей, которым на момент проведения исследования трансплантация печени не была показана, функция печени была снижена на 31,8±15,0% ($p<0,001$) (рисунок 2).

Анализ данных историй болезней 15 пациентов, умерших вследствие печеночной недостаточности (см. табл. 1), показал, что количество баллов по шкалам PELD или MELD у этой группы пациентов было 35 и более, а функция печени была снижена на 75,0±6,3% (минимально нарушена на 65,0%, максимально нарушена на 82,9%) ($p<0,001$ в сравнении с пациентами, которым была проведена трансплантация печени), что может свидетельствовать о том, что снижение функции печени на 65,0% и более

является жизнеугрожающим и может служить критерием показаний к проведению срочной трансплантации печени у детей (см. рис. 2).

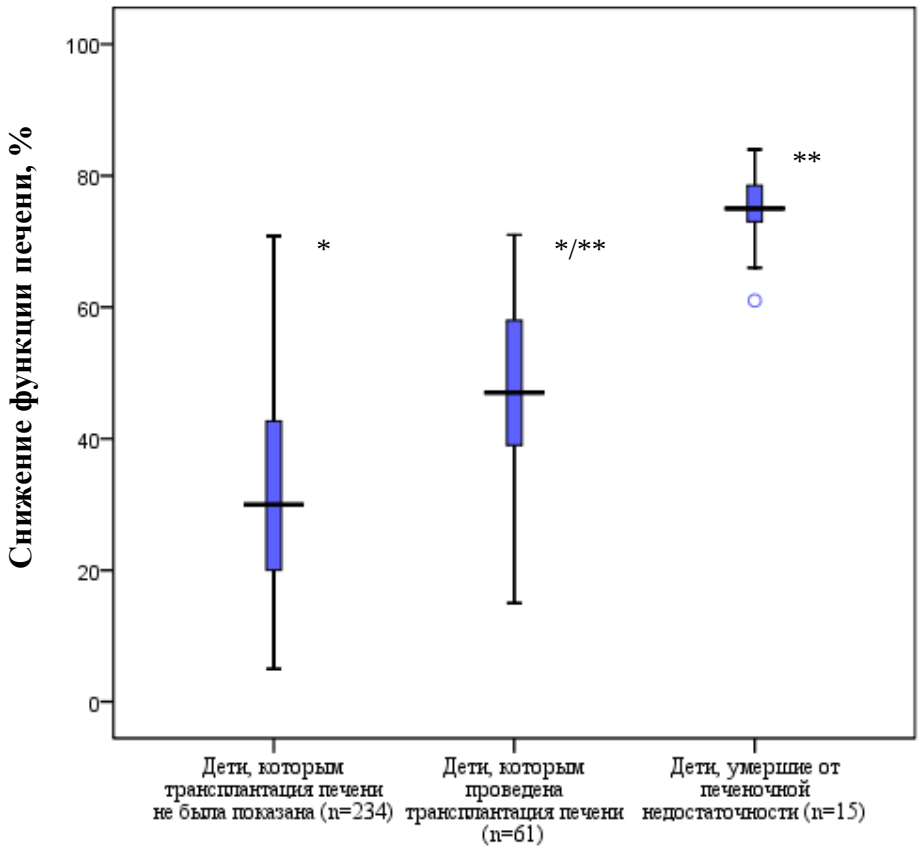


Рисунок 2 - Снижение функции печени у детей с ее хроническими болезнями. ***** - p<0,001, ****** - p<0,001.

При наиболее оптимальном соотношении чувствительности и специфичности, составляющих соответственно 72,2% и 64,4%, пороговое значение стойкого снижения функции печени для определения показаний к трансплантации печени составило 40,0% и более.

Проведение ROC-анализа балльной системы определения степени нарушения функции печени установил, что она обладает умеренной значимостью в определении показаний к проведению трансплантации печени у детей (AUC=0,776) (рисунок 3).

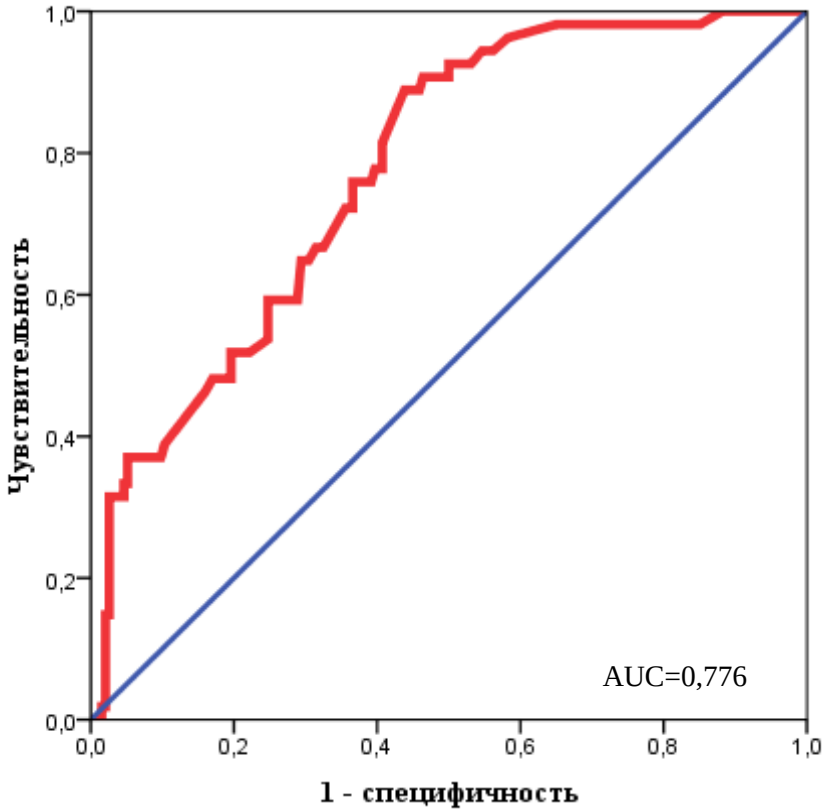


Рисунок 3 - Диагностическая значимость балльной системы оценки степени нарушения функции печени при определении показаний к проведению трансплантации печени у детей (ROC-анализ).

3.2. Динамика степени нарушения функции печени у детей с аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона и хроническим гепатитом С на фоне терапии

С помощью разработанной балльной системы определения степени нарушения функции печени был проведен анализ выраженности нарушения функции печени у детей с АИГ, БВ и ХГС. Эти показатели оценивались также в динамике на фоне проводимой терапии.

Из представленных в таблице 12 данных следует, что у пациентов с АИГ, которым трансплантация печени не проводилась, функция печени при первой госпитализации была снижена на 28,8±12,5%: в 48,0% случаев соответствовало незначительным нарушениям, в 44,0% случаев – умеренным нарушениям и в 8,0% случаев - тяжелым нарушениям (таблица 13).

Таблица 12 - Динамика выраженности нарушений функции печени у детей с аутоиммунным гепатитом на фоне терапии

Аутоиммунный гепатит	**Первая госпитализация**		**Через 6 месяцев**		**Через 12 месяцев**	
	n	**Снижение функции печени, %**	**n**	**Снижение функции печени, %**	**n**	**Снижение функции печени, %**
Цирроза нет	21	21,9±8,9[1]	19	18,1±7,0	17	18,7±8,1
Цирроз печени	33	33,3±12,6[1/2/3]	27	22,2±8,1[2]	25	18,9±10,1[3]
Все пациенты	54	28,8±12,5[4/5]	46	20,6±7,9[4]	42	18,8±9,2[5]

Примечание. [1] - p=0,001, [2] - p<0,001, [3] - p<0,001, [4] - p<0,001, [5] - p<0,001.

При этом у детей с АИГ, не получавших иммуносупрессивную терапию на момент поступлении (n=36), функция печени была снижена на 35,3±14,8% и в 21,1% случаев соответствовала тяжелым нарушениям, в 47,3% – умеренным и в 31,6% – незначительным. 18 детей на момент первой госпитализации получали иммуносупрессивную терапию более 2-х недель, и снижение функции печени у них было на 26,5±10,7% (p=0,035), что, соответствовало тяжелым нарушениям в 6,7% случаев, умеренным – в 33,3% случаев, незначительным – в 60,0% случаев (рисунок 4).

Таблица 13 – Динамика распространенности различных степеней нарушений функции печени при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С у детей на фоне терапии

Степень нарушения функции печени	Первая госпитализация								
	Болезнь Вильсона (n=87)			Аутоиммунный гепатит (n=54)			Хронический гепатит С (n=93)		
	Вся группа	ЦП (n=58)	ЦП нет (n=29)	Вся группа	ЦП (n=33)	ЦП нет (n=21)	Вся группа	ЦП (n=6)	ЦП нет (n=87)
0-4% (отсутствуют)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5-24% (незначительные)	3,4%	0,0%	5,4%	48,0%	33,3%	70,0%	75,0%	0,0%	85,7%
25-49% (умеренные)	66,3%	48,5%	76,8%	44,0%	53,3%	30,0%	25,0%	100,0%	14,3%
50-95% (тяжёлые)	30,3%	51,5%	17,8%	8,0%	13,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Через 6 месяцев от начала терапии								
0-4% (отсутствуют)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	26,7%	нет данных	23,1%
5-24% (незначительные)	12,5%	0,0%	20,0%	64,3%	61,5%	68,8%	66,7%	нет данных	69,2%
25-49% (умеренные)	66,7%	66,7%	66,7%	35,7%	38,5%	31,2%	6,7%	нет данных	7,7%
50-95% (тяжёлые)	20,8%	33,3%	13,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	нет данных	0,0%
	Через 12 месяцев от начала терапии								
0-4% (отсутствуют)	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%	0,0%	6,7%	0,0%	нет данных	0,0%
5-24% (незначительные)	13,3%	28,6%	0,0%	68,4%	69,6%	66,7%	100,0%	нет данных	100,0%
25-49% (умеренные)	73,3%	42,9%	100,0%	21,1%	26,1%	13,3%	0,0%	нет данных	0,0%
50-95% (тяжёлые)	13,3%	28,6%	0,0%	7,9%	4,3%	13,3%	0,0%	нет данных	0,0%

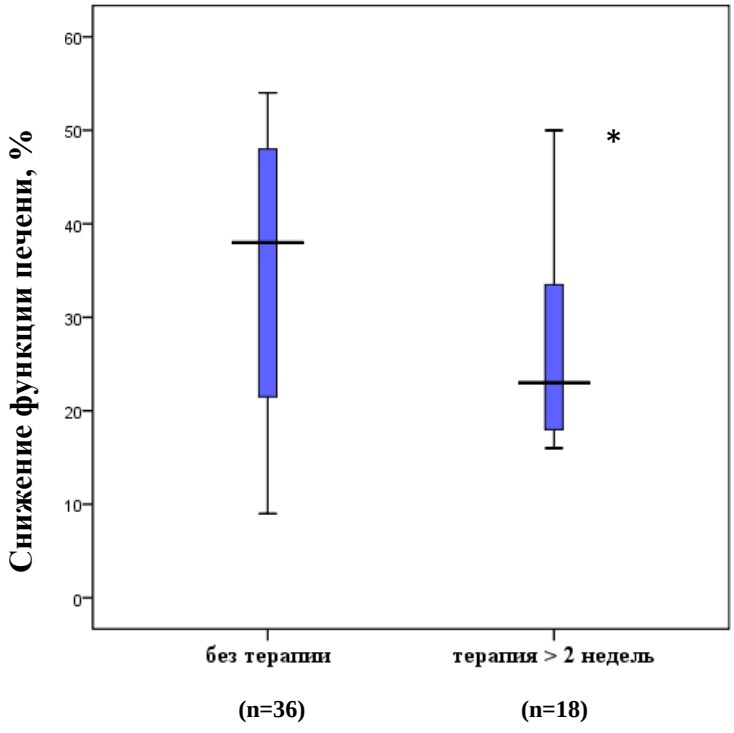


Рисунок 4 - Выраженность нарушений функции печени у детей с аутоиммунным гепатитом, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию на момент первой госпитализации.

* - p=0,035.

У детей с ЦП в исходе АИГ нарушения функции печени были более выражены, чем у детей без ЦП (p=0,001) (рисунок 5).

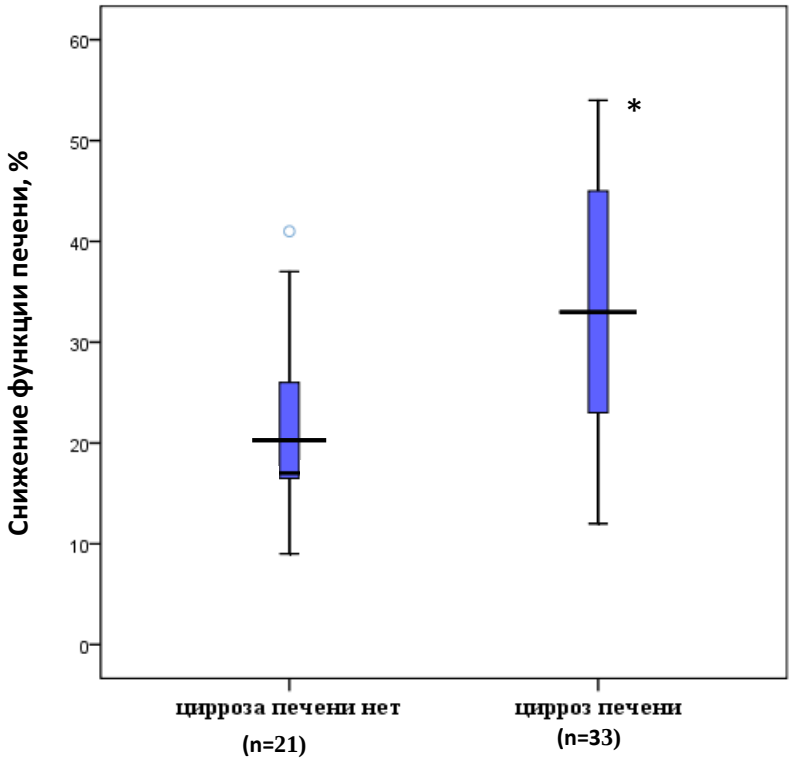


Рисунок 5 – Снижение функции печени у детей с аутоиммунным гепатитом при первой госпитализации. ***** - p=0,001.

В динамике через 6 и 12 месяцев от начала терапии определялось значимое улучшение функции печени у детей с ЦП (p<0,001 и p<0,001 соответственно), в отличие от детей без ЦП (p=0,131 и p=0,304 соответственно) (см. табл. 12): уменьшалась частота встречаемости тяжелых нарушений функции печени и увеличивалось число случаев незначительных нарушений (p<0,001) (см. табл. 13).

Из данных, представленных в таблице 14, следует, что у детей с БВ, которым трансплантация печени не проводилась (не была показана), функция печени на момент первой госпитализации была снижена на 41,3±12,9% и соответствовала незначительным нарушениям в 3,4%, умеренным нарушениям – в 66,3%, тяжелым нарушениям – в 30,3% случаев (см. табл. 13).

Таблица 14 - Динамика выраженности нарушений функции печени у детей с болезнью Вильсона на фоне терапии

Болезнь Вильсона	Первая госпитализация		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	n	Снижение функции печени, %	n	Снижение функции печени, %	n	Снижение функции печени, %
Цирроза нет	29	37,8±11,6[1/2]	27	36,3±10,1	24	31,5±7,9[1]
Цирроз печени	58	48,1±12,9[2/3/4]	55	40,9±8,1[3]	51	35,4±8,8[4]
Все пациенты	87	41,3±12,9[5]	82	38,0±9,6	75	33,3±8,4[5]

Примечание. [1] – p=0,041, [2] - p<0,001, [3] - p<0,001, [4] - p<0,001, [5] - p<0,001.

При этом у детей с ЦП в исходе БВ нарушения функции печени были более выражены, чем у детей без ЦП (p<0,001) (рисунок 6).

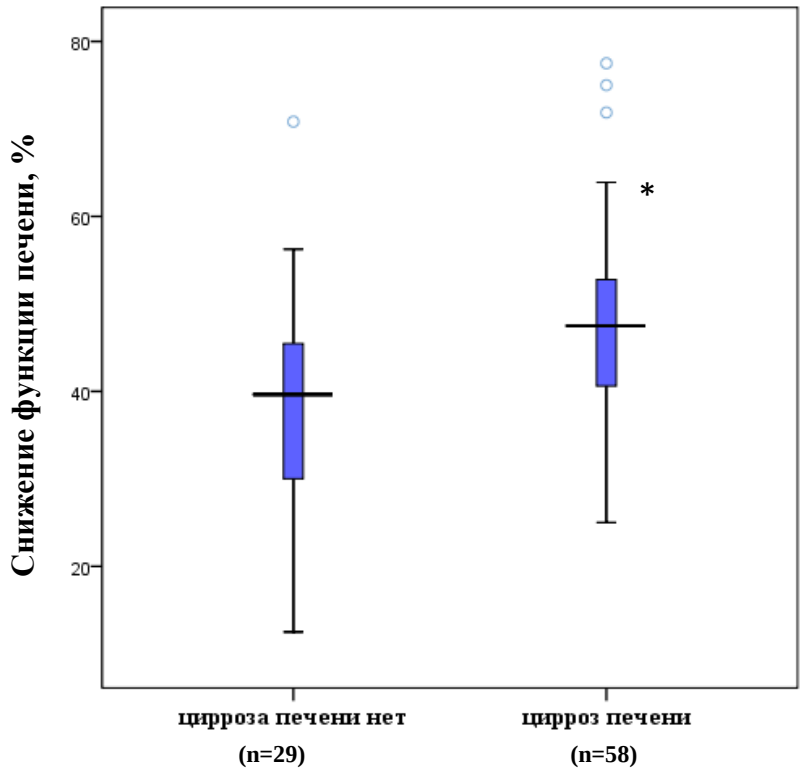


Рисунок 6 – Снижение функции печени у детей с болезнью Вильсона при первой госпитализации. ***** - p<0,001

В динамике через 6 и 12 месяцев от начала терапии отмечалось значимое улучшение функции печени у детей с ЦП (p<0,001 и p<0,001,

соответственно), и через 12 месяцев - у детей без ЦП (p=0,041) (см. табл. 14): уменьшалась частота встречаемости тяжелых нарушений функции печени и увеличивалось число случаев незначительных нарушений (p=0,017) (см. табл. 13).

Из данных, представленных в таблице 15, следует, что у детей с ХГС функция печени на момент первой госпитализации была снижена на 19,1±7,8%: в 75,0% случаев соответствовали незначительным нарушениям, в 25,0% случаев - умеренным нарушениям (см. табл. 13).

Таблица 15 - Динамика выраженности нарушений функции печени у детей с хроническим гепатитом С на фоне терапии

Хронический гепатит С	**Первая госпитализация**		**Через 6 месяцев**		**Через 12 месяцев**	
	n	**Снижение функции печени, %**	**n**	**Снижение функции печени, %**	**n**	**Снижение функции печени, %**
Цирроза нет	87	17,0±7,7$^{*/**}$	82	13,1±7,8*	75	17,3±5,9
Цирроз печени	6	26,0±7,4**	нет данных		нет данных	
Все пациенты	93	19,1±7,8***	82	13,1±7,8***	75	17,3±5,9

Примечание. * - p=0,001, ** - p<0,001, *** - p<0,001.

При этом у детей с ЦП в исходе ХГС снижение функции печени было более выражено, чем у детей без ЦП (p<0,001) (рисунок 7), и у всех пациентов соответствовало умеренным нарушениям (см. табл. 13).

В динамике на фоне терапии через 6 месяцев функция печени у детей с ХГС без ЦП достоверно улучшались (p=0,001) (см. табл. 15). Отмечалось снижение частоты встречаемости умеренных нарушений функции печени и увеличения незначительных нарушений у детей с ХГС без ЦП (p=0,004) (см. табл. 13).

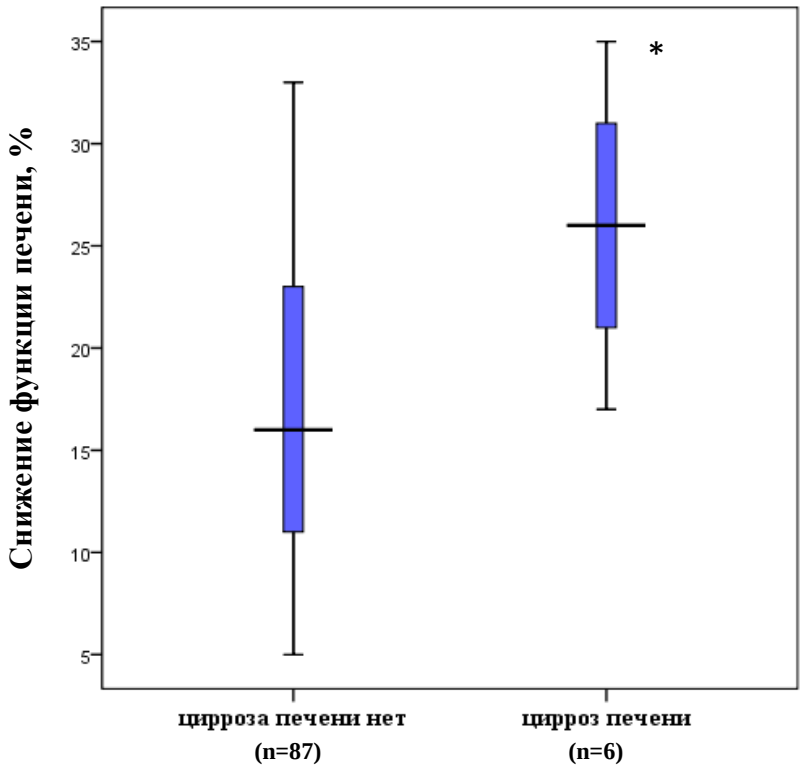


Рисунок 7 – Снижение функции печени у детей с хроническим гепатитом С на момент первой госпитализации. * - p<0,001

У детей с ЦП в исходе ХГС анализ динамики нарушения функции не был проведен в связи с малым числом пациентов.

Сравнительный анализ динамики частоты встречаемости различных степеней нарушения функции печени при АИГ, БВ и ХГС, проведенный с помощью разработанной балльной системы, показал следующее (рисунок 8). Более значительно функция печени нарушена при БВ, когда в 96,6% случаев при первом поступлении ее снижение соответствует умеренной и тяжёлой степени, т.е. снижение функции печени на 25,0-95,0%, а при АИГ снижение функции на 25,0-95,0% при первой госпитализации было в 52,0% случаев (p<0,001). В динамике, через 12 месяцев от начала терапии, функция печени при АИГ была снижена на 25,0-95,0% (т.е. соответствовала умеренной и тяжелой степени) и на 0,0-24,0% (т.е. соответствовала незначительной степени или отсутствию нарушений) в 29,0% и в 71,0%

случаев соответственно (p=0,037 в сравнении с первой госпитализацией), а при БВ – в 86,6% и 13,3% случаев соответственно (p=0,043 в сравнении с первой госпитализацией).

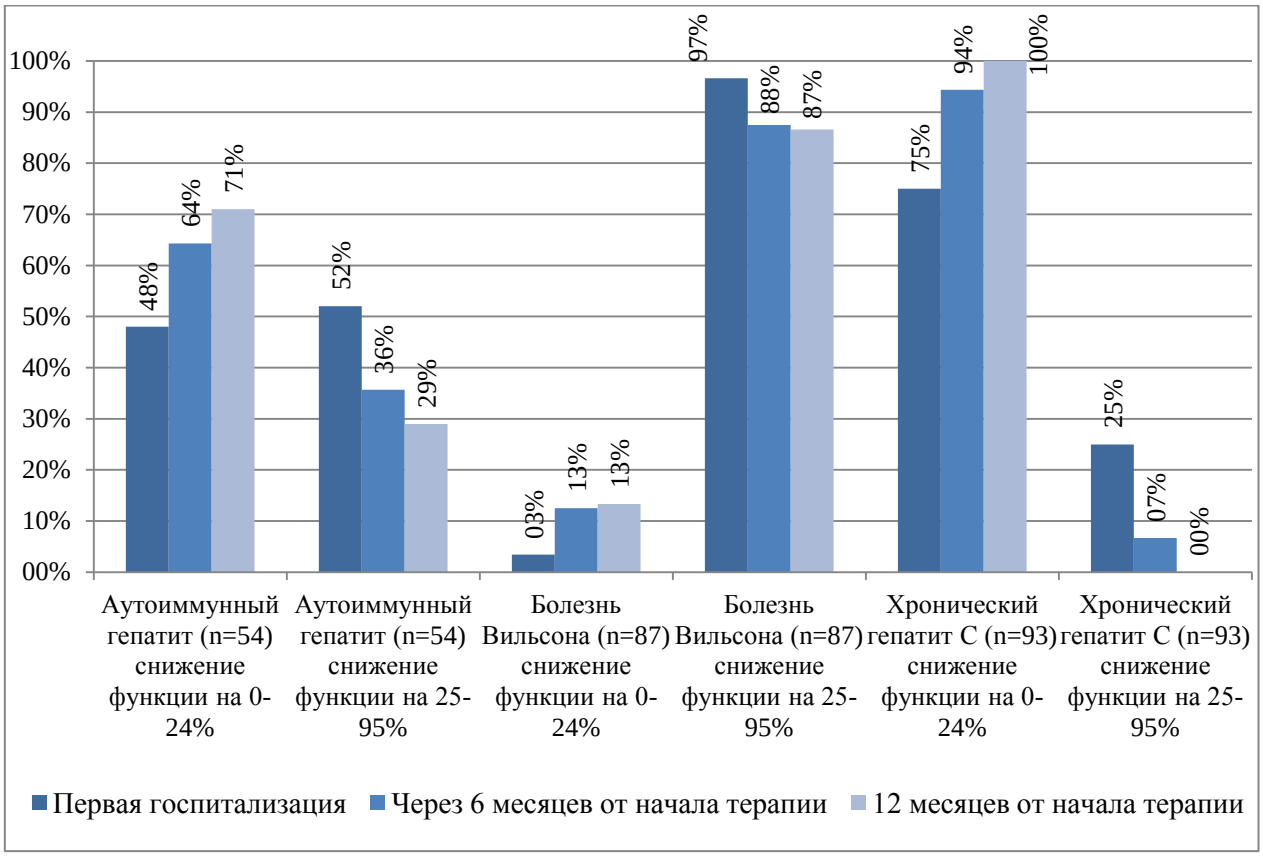


Рисунок 8 - Сравнение динамики частоты встречаемости различных степеней нарушения функций печени при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона им хроническом гепатите С у детей.

При ХГС в 75,0% случаев при первом поступлении функция печени была снижена на 0,0-24,0% и на 25,0-49,0% - только в 25,0% случаев, при этом в динамике у всех пациентов к окончанию терапии степень нарушения функции печени не превышала незначительной степени (p<0,001 в сравнении с первой госпитализацией).

При анализе историй болезней 49 детей с ЦП в исходе БВ и АИГ, которым была проведена трансплантация печени (см. табл. 2), функция печени до проведения трансплантации была снижена на 47,2±13,6%, что в

51,2% случаев соответствовало тяжелым нарушениям, в 48,8% – умеренным нарушениям. Функция печени у детей с БВ и АИГ, которым трансплантация печени не проводилась, была снижена на 36,8±14,1% (p<0,001 в сравнении с показателями у детей, которым была проведена трансплантация печени) (рисунок 9).

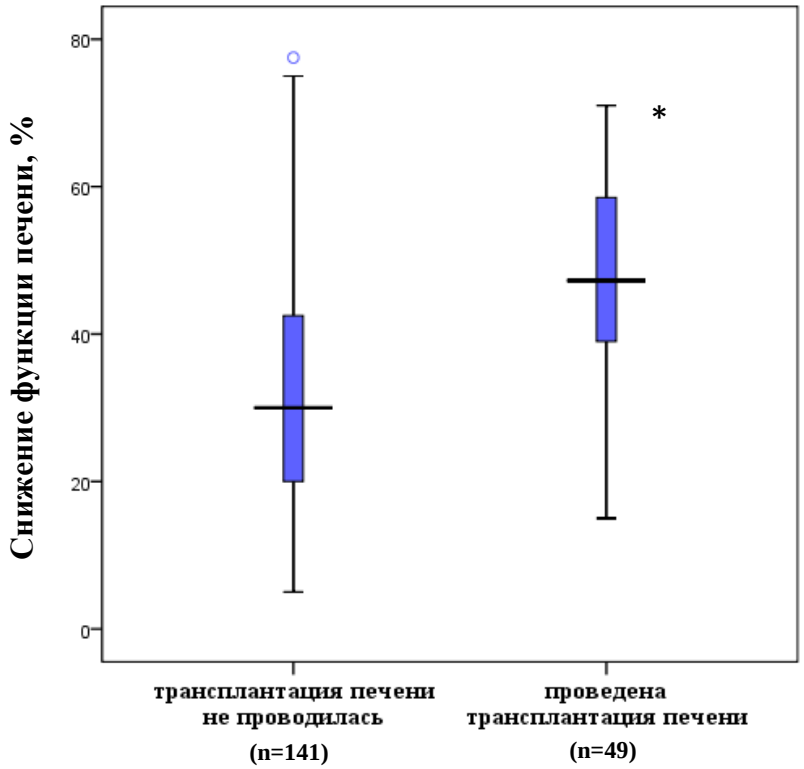


Рисунок 9 – Снижение функции печени у детей с аутоиммунным гепатитом и болезнью Вильсона, которым проведена трансплантация печени, и у детей с аутоиммунным гепатитом и болезнью Вильсона, которым трансплантация печени не была показана. * - p<0,001

Заключение

На основе анализа биохимических показателей крови, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов, разработана балльная система определения степени нарушения функции печени у детей.

Сравнительный анализ выраженности нарушений функции печени при АИГ, БВ и ХГС доказал, что наиболее значимые нарушения функции отмечаются при ЦП независимо от того, в исходе каких заболеваний он развивается. Установлено, что выраженность нарушений функций печени более значима при БВ, чем при АИГ и ХГС, а также показано, что функция печени положительно изменяется на фоне проводимой терапии, что позволяет использовать разработанную систему определения степени нарушения функции печени в динамике на фоне лечения для оценки эффективности проводимой терапии.

Статистический анализ позволил заключить, что показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкое снижение ее функции на 40,0% и более. Стойкое нарушение функции печени на 65,0% и более расценивается как жизнеугрожающее и требует проведения срочной трансплантации печени.

Таким образом, разработанная балльная система может быть объективным критерием оценки степени нарушения функции печени, контроля их изменений в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии, быть критерием показаний к трансплантации печени, применяться для создания «модели пациента» при ХБП с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, а также использоваться при проведении медико-социальной экспертизы детей для установления степени нарушения функции печени.

Глава 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

4.1. Разработка системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии

При проведении многофакторного анализа, учитывающего уровень корреляционной связи, для выявления наиболее важных для определения показаний к проведению трансплантации печени у детей были выделены 10 показателей, совокупность изменений которых может использоваться для оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (таблица 16):

- Показатели, отражающие выраженность фиброза и наличие ЦП: оценка по шкале Metavir при фиброэластометрии, оценка по шкале Desmet при морфологическом исследовании печени.
- Показатели, отражающие выраженность портальной гипертензии: диаметр стволов воротной и селезеночной вен, длина селезёнки, реканализация пупочной вены, ВРВП, асцит, гидроперикард, гидроторакс (см. табл. 16).

Заболевания печени могут сопровождаться различными вариантами изменений показателей, используемых при оценке степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии, влияние сочетанности изменений которых нередко трудно учесть. С этой целью в качестве вспомогательного инструмента разработана балльная система оценки степени нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии (СНСП), в которой каждый из 10 выделенных при статистическом анализе показателей оценивался по пятибалльной шкале.

Таблица 16 - Показатели, характеризующие нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии, выделенные при статистическом анализе

Показатель		R*	p
Показатели, характеризующие выраженность портальной гипертензии	Варикозное расширение вен пищевода, степень выраженности	0,64	<0,001
	Увеличение длины селезенки, %	0,54	<0,001
	Увеличение диаметра воротной вены, %	0,50	<0,001
	Увеличение диаметра селезеночной вены, %	0,45	<0,001
	Реканализация пупочной вены, есть/нет	0,23	0,001
	Асцит, есть/нет	0,44	<0,001
	Гидроперикард, есть/нет	0,29	<0,001
	Гидроторакс, есть/нет	0,25	0,017
Показатели, характеризующие выраженность фиброза и наличие цирроза печени	Выраженность фиброза печени по данным морфологического исследования ткани печени	0,24	0,004
	Выраженность фиброза по данным фиброэластометрии печени	0,42	0,004

Примечание. * – Корреляционная связь с проведением трансплантации печени у пациентов.

При статистической обработке данных, частота определения асцита, гидроперикарда, гидроторакса, полученных при проведении КТ и МРТ гепатобилиарной системы, совпадала с данными, полученным при УЗИ. Однако, отсутствие в настоящее время общепринятых нормативов размера селезёнки, диаметра ствола воротной и селезеночной вен у детей в зависимости от их роста и веса по данным КТ и МРТ, не позволило использовать их при дальнейшем исследовании и, учитывая сложность и относительно высокую стоимость данных исследований, в бальную систему определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии включены не были.

Для определения показателей, характеризующих «абсолютные нарушения» структуры печени и выраженности портальной гипертензии, из

61 пациента, которым была проведена трансплантация печени, была выделена группа из 26 пациентов (средний возраст 13,2±2,2 лет) - 11 мальчиков (42,3%) и 15 девочек (57,7%), у которых степень нарушения функции печени, определяемая в соответствии с разработанной балльной системой, составляла 50,0% или более (58,0±4,2%), что, согласно МКФ, является тяжелым нарушением функции органа, а в соответствии с международными шкалами MELD и PELD [102, 115, 159], количество баллов у них было 20 и более, что свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе выживаемости в течение трех месяцев. Учитывая необходимость срочной трансплантации, показатели инструментальных методов исследования этих пациентов расценивались как «абсолютные нарушения» и оценивались в «0» баллов.

Значения показателей проведенных исследований, составляющие половину от значений, характеризующих «абсолютные нарушения», расценивались как «умеренные нарушения» и оценивались в «2» балла. Показатели, располагающиеся в диапазоне между показателями, характеризующими «отсутствие нарушений» и «умеренные нарушения», интерпретировались как «незначительные нарушения» и оценивались в «3» балла, в диапазоне между значениями, характеризующими «умеренные нарушения» и «абсолютные нарушения», расценивались как «тяжелые нарушения» и оценивались в «1» балл. Показатели, соответствующие возрастной норме или отклоняющиеся от нее не более чем на 4,0%, интерпретировались как «отсутствие нарушений» и оценивались в «4» балла.

Баллы суммировались, а значение суммы набранных баллов использовалось для оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии. Суммарное количество набранных баллов при отсутствии нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 0,0-4,0%) равно 38-40, при незначительных нарушениях (нарушение структуры на 5,0-24,0%) - 30-

37 баллов, при умеренных нарушениях (нарушение структуры на 25,0-49,0%) - 20-29 баллов, при тяжёлых нарушениях (нарушение структуры на 50,0-95,0%) - 3-19 баллов, при абсолютных нарушениях (нарушение структуры на 96,0-100,0%) - 0-2 балла.

4.1.1. Морфологические изменения ткани печени при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С

На основании анализа данных морфологического исследования биоптатов печени установлено, что у детей с АИГ имелась выраженная воспалительная инфильтрация в портальной и перипортальной зонах (рисунок 10).

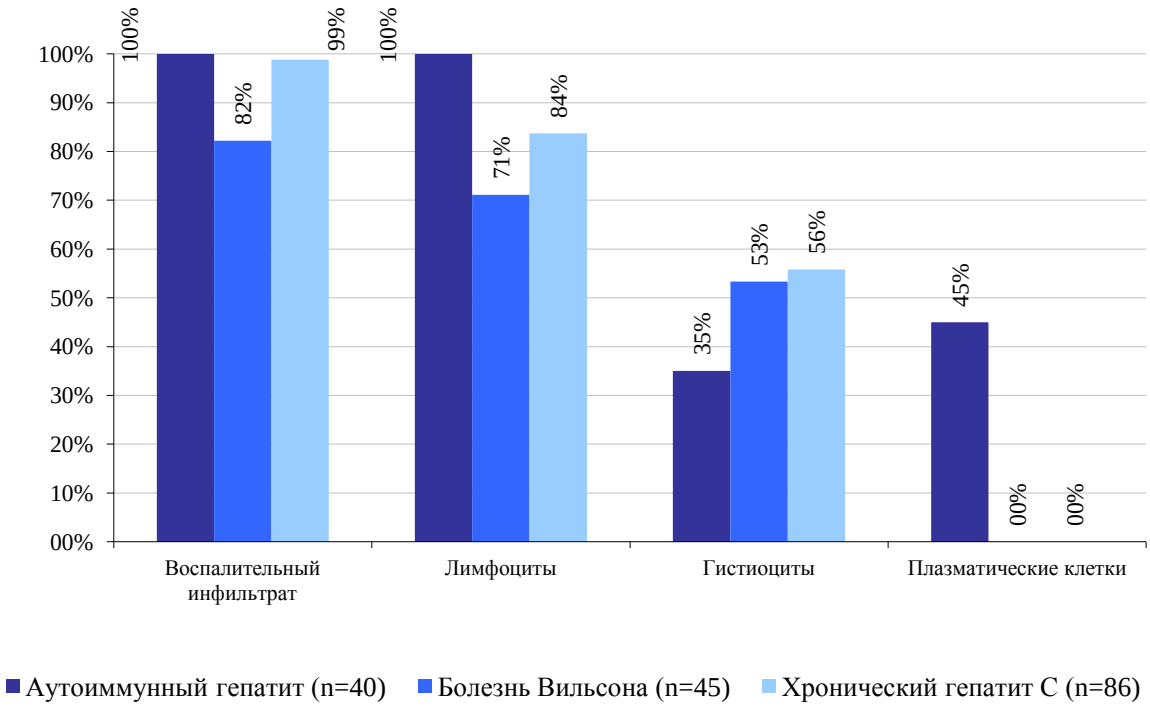


Рисунок 10 - Частота встречаемости и характеристика воспалительного инфильтрата, определяемого при морфологическом исследовании биоптатов печени у детей.

Во всех наблюдениях обнаруживался воспалительный инфильтрат, представленный лимфоцитами, в 45,0% наблюдениях - плазматическими клетками, в 35,0% - гистиоцитами. Признаки дегенерации гепатоцитов присутствовали в 31 наблюдении из 40 (77,5%). Жировая дистрофия встречалась в 12,5% случаях, ацидофильная дегенерация – в 7,5%, баллонная – в 17,5% (рисунок 11).

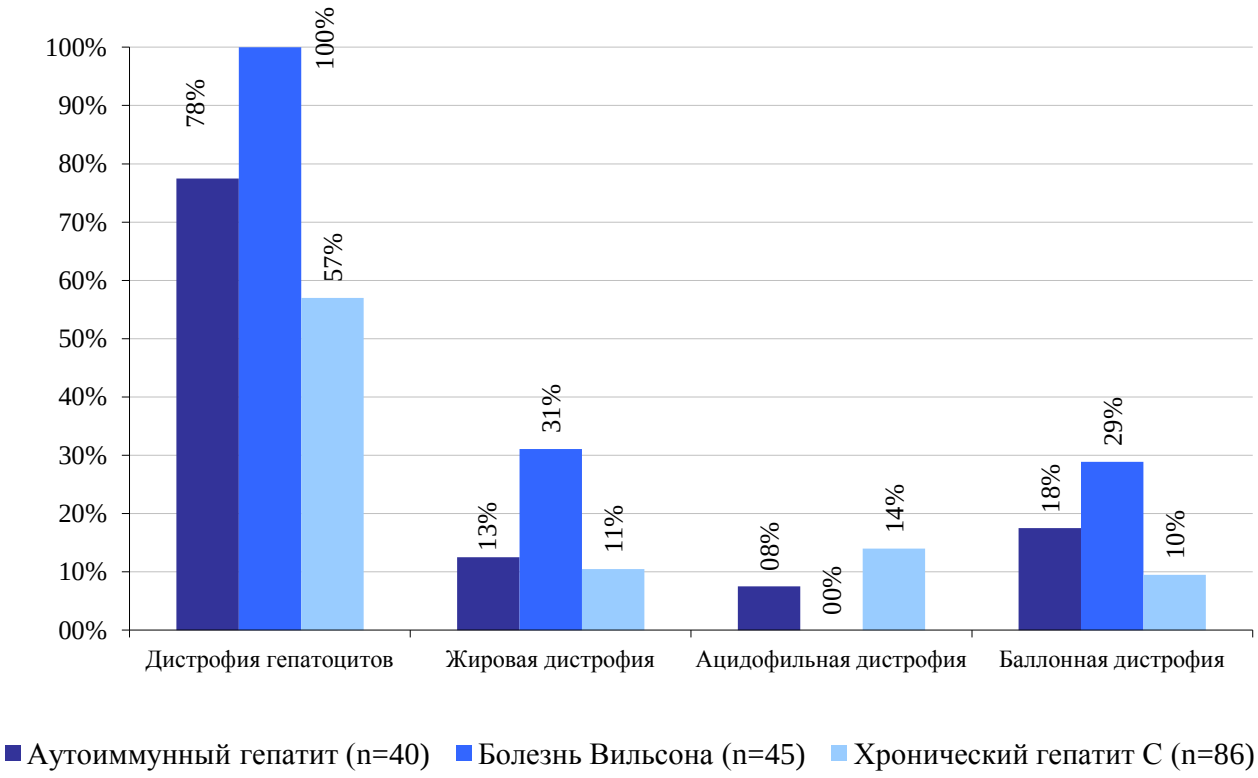


Рисунок 11 - Частота встречаемости и тип дегенерации гепатоцитов, определяемой при морфологическом исследовании биоптатов печени.

Некроз гепатоцитов различной степени выраженности выявлялся в 29 случаях из 40 (72,5%). Формирование «розеток» в перипортальной зоне определялось в 52,5% наблюдениях. ЦП (F4) выявлялся в 11 случаях из 40 (27,5%) (таблица 17).

В препаратах ткани печени пациентов с БВ воспалительный инфильтрат выявлялся в 82,2% случаях, представленный в 71,1% случае лимфоцитами, в 53,3% случаев - гистиоцитами (см. рис. 10).

Таблица 17 - Частота встречаемости различной стадии фиброза и цирроза печени у детей с хроническими болезнями печени

Фиброз	**Аутоиммунный гепатит (n=40) абс. (%)**	**Болезнь Вильсона (n=45) абс. (%)**	**Хронический гепатит С (n=86) абс. (%)**
Нет фиброза (F0)	0	2 (4,4%)	3 (3,4%)
Минимальный фиброз (F1)	3 (7,5%)[1]	10 (22,2%)[2]	49 (56,9%)[1/2]
Нет фиброза + минимальный фиброз	3 (7,5%)[3]	12 (26,7%)[3/4]	52 (60,5%)[4]
Умеренный фиброз (F2)	8 (20,0%)	15 (33,3%)	27 (31,5%)
Выраженный фиброз (F3)	18 (45,0%)[5]	10 (22,2%)[5/6]	7 (8,2%)[6]
Цирроз (F4)	11 (27,5%)	8 (18,6%)[7]	0[7]
Выраженный фиброз + цирроз	29 (72,5%)[8]	18 (40,0%)[8/9]	7 (8,2%)[9]

Примечание: [1] - $p<0,001$, [2] - $p<0,001$, [3] – $p=0,042$, [4] - $p<0,001$, [5] – $p=0,046$, [6] – $p=0,046$, [7] - $p<0,001$, [8] – $p=0,005$, [9] - $p<0,001$.

Признаки дегенерации гепатоцитов присутствовали в 100,0% случаев. Жировая дистрофия встречалась в 31,1%, баллонная – в 28,9% случаев (см. рис. 11). В 36 наблюдениях из 45 (80,0%) определялась вакуолизация цитоплазмы. Некроз гепатоцитов различной степени выраженности выявлялся в 21 случае из 45 (46,7%). ЦП (F4) определялся в 8 препаратах из 45 (18,6%) (см. табл. 17).

Анализ морфологических изменений ткани печени при ХГС показал, что дегенерация гепатоцитов присутствовала в 49 случаях из 86 (57,0%). Жировая дистрофия встречалась в 10,5%, ацидофильная – в 14,0%, баллонная – в 9,5% случаях (см. рис. 11). Воспалительный инфильтрат

выявлялся в 85 из 86 (98,8%) препаратов. Отмечалось расширение перипортальных трактов за счет воспалительного инфильтрата, представленного лимфоцитами в 83,7%, гистиоцитами - в 55,8% (см. рис. 10). Некроз гепатоцитов различной степени выраженности обнаруживался в 19 наблюдениях из 86 (22,1%). При ХГС выраженный фиброз (F3) печени встречался в 8,2% случаях, ЦП (F4) не встречался ни в одном случае (см. табл. 17).

Была проведена в сравнительном аспекте оценка выраженности ИГА по Knodell при АИГ, БВ и ХГС (таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика гистологической активности в зависимости от этиологии хронических болезней печени

Гистологическая активность	**Аутоиммунный гепатит (n=40) абс. (%)**	**Болезнь Вильсона (n=45) абс. (%)**	**Хронический гепатит С (n=86) абс. (%)**
Минимальная активность	10 (25,0%)[1]	21 (46,6%)	56 (65,1%)[1]
Низкая активность	11 (27,5%)	20 (44,4%)	27 (31,4%)
Минимальная + низкая активность	21 (52,5%)[2]	41 (91,1%)[2]	83 (96,5%)
Умеренная активность	13 (32,5%)[3]	3 (6,7%)[3]	3 (3,5%)
Высокая активность	6 (15,0%)	1 (2,3%)	0
Умеренная + высокая активность	21 (47,5%)[4]	4 (8,9%)[4]	3 (3,5%)

Примечание: [1] - $p<0,001$, [2] - $p<0,001$, [3] – $p=0,006$, [4] - $p<0,001$.

Установлено, что в среднем ИГА был достоверно выше при АИГ (8,5±4,2 балла), чем при ХГС (3,1±2,1 балла; $p<0,001$ в сравнении с АИГ) и БВ (4,1±2,7 балла; $p<0,001$ в сравнении с АИГ). При этом у детей с АИГ, не получавших иммуносупрессивную терапию на момент проведения биопсии печени, ИГА составлял 10,7±4,3 балла, а у детей, получавших

иммуносупрессивную терапию более 2-х недель был достоверно ниже и составлял 6,9±3,4 балла (p=0,031) (рисунок 12).

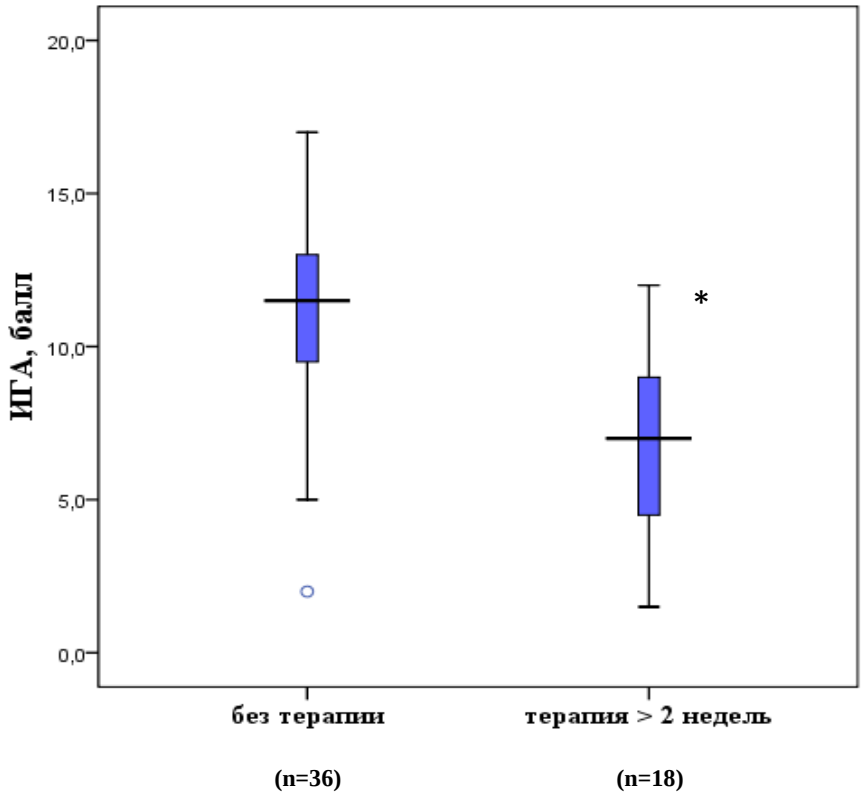


Рисунок 12 - Индекс гистологической активности у детей с аутоиммунным гепатитом получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию на момент первой госпитализации. * - p=0,031

Фиброз печени был более выражен при АИГ, чем при ХГС (p<0,001) и БВ (p<0,001) (см. табл. 17).

Минимальный фиброз печени или его отсутствие чаще обнаруживались при ХГС в сравнении с БВ (26,7% случаев, p<0,001) и АИГ (7,5% случаев, p<0,001) и составлял 60,5% наблюдений (рисунок 13). Выраженный фиброз и ЦП чаще встречался при АИГ в сравнении с БВ (40,0% случаев, p=0,005) и ХГС (8,2% случаев, p<0,001) и составлял 72,5% наблюдений.

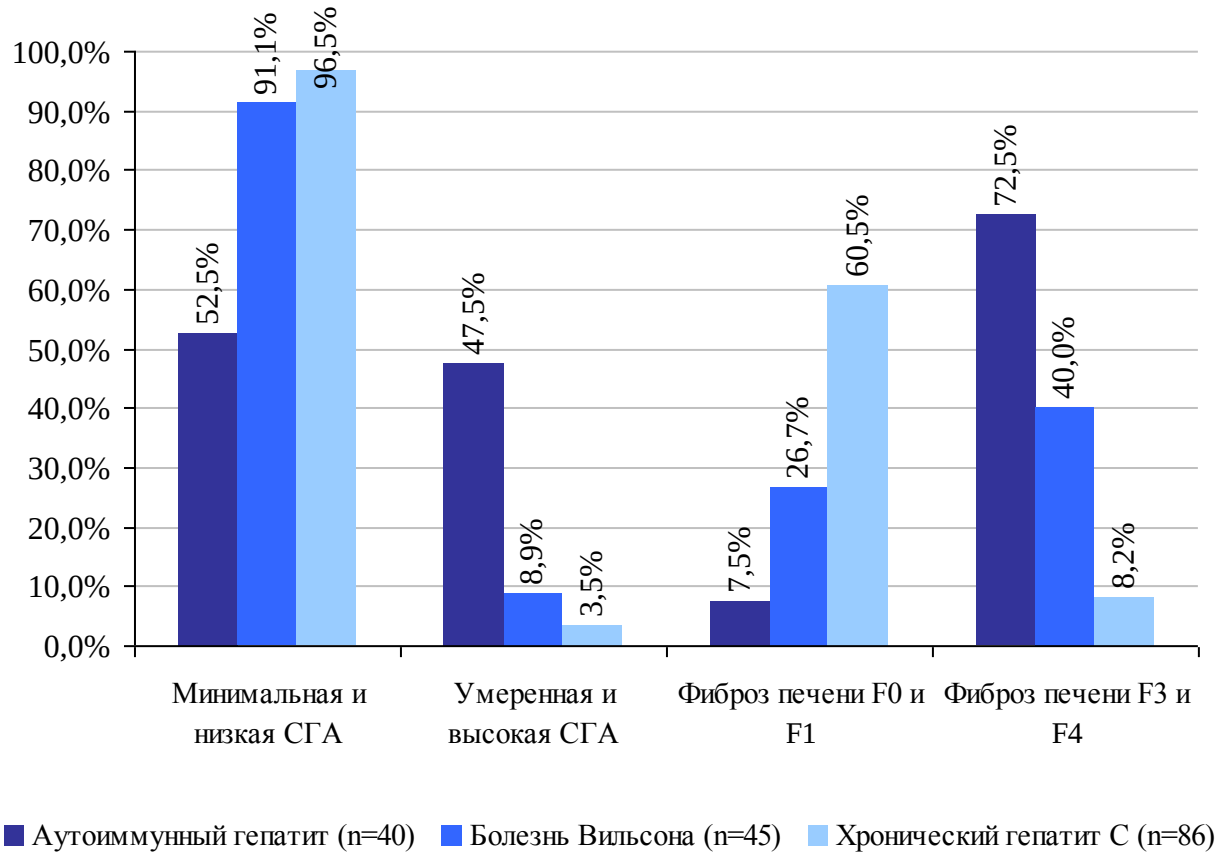


Рисунок 13 - Частота встречаемости различной степени гистологической активности (СГА) и фиброза печени при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С у детей.

Таким образом, при определении степени нарушения структуры печени по данным морфологического исследования можно определить выраженность фиброза с оценкой его по 5-ти балльной шкале от «4» при отсутствии фиброза, до «0» - при ЦП.

4.1.2. Выраженность фиброза печени по данным фиброэластометрии при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С

На основании сравнительного анализа данных фиброэластометрии печени при различных ее болезнях установлено, что у детей с АИГ ЦП (F4)

выявлялся в 15 случаях из 22 (68,2%). При БВ ЦП (F4) определялся в 8 наблюдениях из 32 (25,0%). При ХГС ЦП (F4) встречался в 4 случаях из 70 (5,7%) (таблица 19).

Таблица 19 - Частота встречаемости различной стадии фиброза печени и цирроза по данным фиброэластометрии печени у детей при ее хронических болезнях

Фиброз	**Аутоиммунный гепатит (n=22) абс. (%)**	**Болезнь Вильсона (n=32) абс. (%)**	**Хронический гепатит С (n=70) абс. (%)**
Нет фиброза (F0)	1 (4,5%)[1]	7 (21,9%)[2]	39 (55,7%)[1/2]
Минимальный фиброз (F1)	0 (0,0%)[3]	7 (21,9%)	19 (27,1%)[3]
Нет фиброза + минимальный фиброз	1 (4,5%)[4/5]	14 (43,8%)[4/6]	58 (82,9%)[5/6]
Умеренный фиброз (F2)	3 (13,6%)	4 (12,5%)	7 (10,0%)
Выраженный фиброз (F3)	3 (13,6%)	6 (18,7%)[7]	1 (1,4%)[7]
Цирроз (F4)	15 (68,3%)[8]	8 (25,0%)[8/9]	4 (5,7%)[9]
Выраженный фиброз + цирроз	18 (81,9%)[10]	14 (43,8%)[10/11]	5 (7,1%)[11]

Примечание: [1] - $p<0,001$, [2] – $p=0,003$, [3] – $p=0,015$, [4] – $p=0,004$, [5] – $p<0,001$, [6] – $p<0,001$, [7] – $p=0,005$, [8] – $p=0,004$, [9] – $p=0,013$, [10] – $p=0,012$, [11] – $p<0,001$.

Выраженный фиброз и ЦП по данным фиброэластометрии, как и по данным морфологического исследования, при АИГ выявлялся значительно чаще, чем при БВ (81,8% против 43,8%, $p=0,012$) и ХГС (81,8% против 7,1%, $p<0,001$) (рисунок 14). Минимальный фиброз или его отсутствие значительно чаще обнаруживался при ХГС по сравнению с АИГ и БВ (82,9% против 4,5% при АИГ - $p<0,001$ и 43,8% при БВ; $p<0,001$).

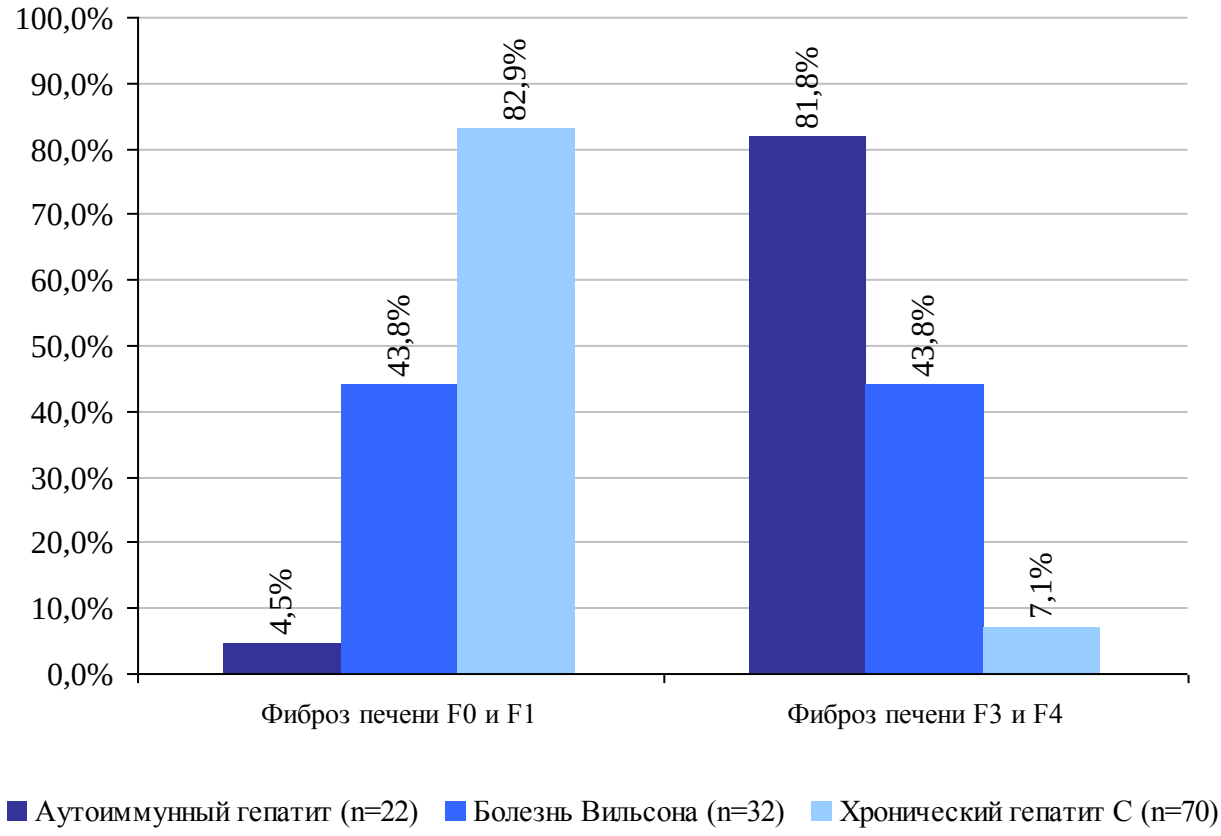


Рисунок 14 - Частота встречаемости различной выраженности фиброза печени по данным ультразвуковой фиброэластометрии при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С у детей.

Сопоставление данных фиброэластометрии с данными морфологического исследования ткани печени показало, что фиброзу печени F0 по шкале Desmet соответствуют показатели 7,2±1,7 kPa (F0-F2) по шкале Metavir, фиброзу F1 по шкале Desmet - 5,8±1,8 kPa (F0-F2) по шкале Metavir, фиброзу F2 по шкале Desmet - 6,1±2,6 kPa (F0-F2) по шкале Metavir. Фиброзу F3 по шкале Desmet соответствуют показатели 12,5±4,0 kPa (F2-F4) по шкале Metavir ($p<0,001$ в сравнении с выраженностью фиброза по данным фиброэластометрии печени при F2 по шкале Desmet), фиброзу F4 по шкале Desmet – 18,5±6,2 kPa (F3-F4) по шкале Metavir ($p=0,005$ в сравнении с выраженностью фиброза по данным фиброэластометрии печени при F3 по шкале Desmet).

Таким образом, показатели фиброэластометрии, свидетельствующие о наличии фиброза печени F3 и F4, соответствуют данным морфологического исследования. Показатели, свидетельствующие об отсутствии фиброза, минимальной или умеренной выраженности фиброза печени (F0-F2), полученные при фиброэластометрии, не всегда соответствуют данным морфологического исследования ткани печени.

На основании представленных результатов исследования можно заключить, что при оценке степени нарушения структуры печени для определения выраженности фиброза необходимо использовать показатели как фиброэластометрии, так и морфологического исследования. При этом выраженность фиброза оценивается по пятибалльной шкале (от «4» баллов при отсутствии фиброза, до «0» - при ЦП).

4.1.3. Определение выраженности портальной гипертензии при хронических болезнях печени у детей

Портальная гипертензия сопровождается спленомегалией, увеличением диаметра ствола воротной вены и селезеночной вены, ВРВП. Эти показатели оценивались у наблюдаемых пациентов.

С помощью сравнительного анализа степени выраженности и распространенности ВРВП у пациентов, которым была проведена трансплантация печени и у пациентов, которым трансплантация печени не была показана, установлена достоверная разница в частоте встречаемости ВРВП 2 степени ($p<0,001$). ВРВП 3 и 4 степени у пациентов без показаний к трансплантации печени не встречались ни в одном случае (таблица 20).

Таким образом, при определении выраженности портальной гипертензии по данным ФЭГДС устанавливается степень ВРВП с оценкой его по 5-ти балльной шкале от «4» при отсутствии ВРВП, до «0» - при ЦП.

При анализе результатов исследований 26 детей, показатели диагностических исследований которых расценивались как «абсолютные нарушения», увеличение длины селезенки составило 128,3±11,8% от верхней границы нормы, диаметра ствола воротной вены – 142,9±21,4% от верхней границы нормы, диаметра ствола селезеночной вены – 182,7±39,7% от максимально допустимых показателей (см. табл. 21).

Таблица 20 – Частота встречаемости различных степеней выраженности варикозного расширения вен пищевода у больных, которым была проведена трансплантация и печени и у пациентов, которым трансплантация печени не была показана

Степень ВРВП	**Трансплантация печени не была показана (n=234)**	**Проведена трансплантация печени (n=61)**	**p**
нет	86,3%	26,2%	<0,001
1 степень	10,7%	19,7%	0,095
2 степень	2,6%	27,9%	<0,001
3 степень	0,0%	16,4%	<0,001
4 степень	0,0%	8,3%	<0,001

Примечание: ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

Асцит в этой группе больных встречался у 16 пациентов (61,5%), гидроперикард – у 12 (46,2%), гидроторакс - у 7 (26,9%), реканализация пупочной вены - у 6 (23,1%) пациентов. ВРВП 1 степени выявлялось у 8 (30,8%) пациентов, 2 степени – у 10 (38,5%), 3 степени – у 3 (11,5%). У 5 пациентов (19,2%) ВРВП не было. Эти показатели были расценены как «абсолютные нарушения». Значения показателей длины селезёнки, диаметра ствола воротной вены и диаметра ствола селезеночной вены, составляющие половину от значений, характеризующих «абсолютные нарушения», расценивались как «умеренные нарушения» и оценивались в «2» балла. Показатели, располагающиеся в диапазоне между показателями, характеризующими «отсутствие нарушений» и «умеренные нарушения»,

интерпретировались как «незначительные нарушения» и оценивались в «3» балла, а в диапазоне между значениями, характеризующими «умеренные нарушения» и «абсолютные нарушения», расценивались как «тяжелые нарушения» и оценивались в «1» балл. Таким образом, при определении выраженности портальной гипертензии по данным УЗИ можно определить степень увеличения длины селезенки, диаметра ствола воротной вены и диаметра ствола селезёночной вены с оценкой их по пятибалльной шкале от «4» при отсутствии нарушений до «0» при абсолютных нарушениях (таблица 21).

При оценке степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии такие показатели, как отсутствие реканализации пупочной вены, асцита, гидроторакса и гидроперикарда, оценивались в «4» балла, а их наличие - в «0» баллов, т.к. эти параметры независимо от степени их выраженности встречались лишь у пациентов, имеющих 20 и более баллов по шкале MELD или PELD и нарушение функции печени 50,0% и более.

При наиболее оптимальном соотношении чувствительности и специфичности, составляющих соответственно 72,2% и 94,4%, пороговое значение степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии было 40,0% и более. Проведение ROC-анализа балльной системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии на момент первой госпитализации 295 пациентов с различными ХБП, включающее детей, которым в последствии была проведена плановая трансплантация печени (n=61) (см. табл. 2) показало, что она обладает высокой значимостью в определении показаний к проведению трансплантации печени (AUC=0,927) (рисунок 15).

На основании разработанной балльной системы был проведен анализ данных исследований 26 детей, у которых MELD/PELD было 20 баллов и более, а функция печени была снижена на 50,0% и более.

Таблица 21 - Балльная система оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии

Показатели	**Отсутствие нарушений (нарушение структуры на 0-4%)**	**БАЛЛЫ**	**Незначительные нарушения (нарушение структуры на 5-24%)**	**БАЛЛЫ**	**Умеренные нарушения (нарушение структуры на 25-49%)**	**БАЛЛЫ**	**Тяжёлые нарушения (нарушение структуры на 50-95%)**	**БАЛЛЫ**	**Абсолютные нарушения (нарушение структуры на 96-100%)**	**БАЛЛЫ**
Диаметр воротной вены, % от максимально допустимой нормы	≤101,8	4	101,9-111,2	3	111,3-122,4	2	122,5-142,8	1	≥142,9	0
Диаметр селезёночной вены, % от максимально допустимой нормы	≤105,6	4	105,7-121,7	3	121,8-145,4	2	145,5-182,6	1	≥182,7	0
Размер селезёнки (длина), % от максимально допустимой нормы	≤101,2	4	101,3-107,3	3	107,4-114,8	2	114,9-128,2	1	≥128,3	0
Варикозное расширение вен пищевода, степень выраженности	0	4	1	3	2	2	3	1	4	0
Выраженность фиброза печени (морфологические данные), баллы по шкале Desmet	0	4	1	3	2	2	3	1	4	0
Выраженность фиброза печени (фиброэластометрия), баллы по шкале Metavir	0	4	1	3	2	2	3	1	4	0
Реканализация пупочной вены	нет	4							есть	0
Асцит	нет	4							есть	0
Гидроторакс	нет	4							есть	0
Гидроперикард	нет	4							есть	0
Максимально возможное количество баллов		40								

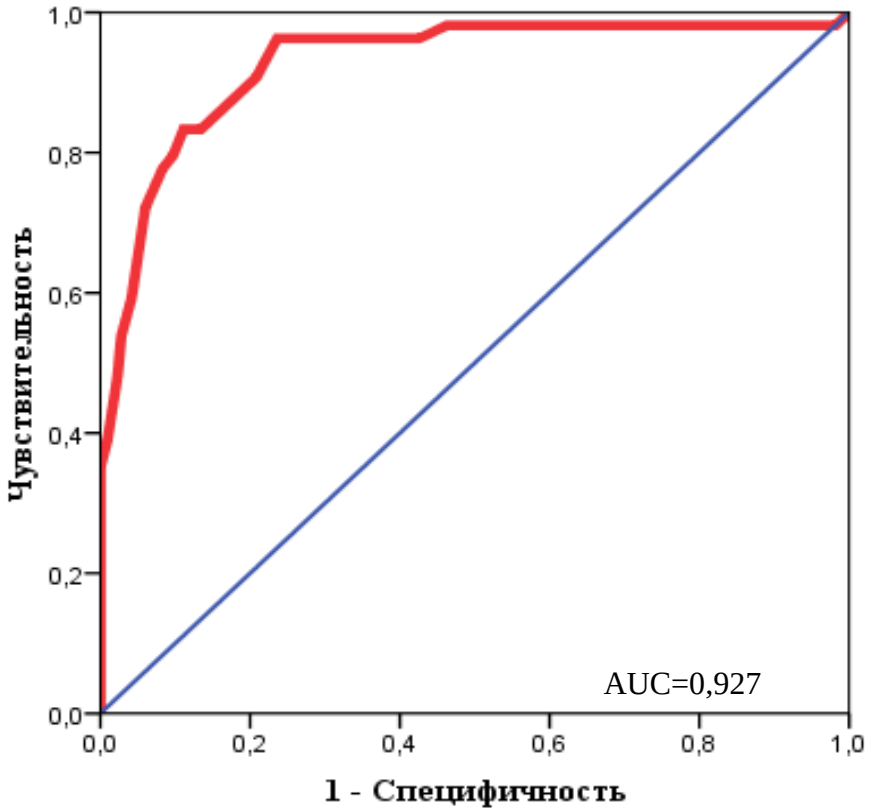


Рисунок 15 - Диагностическая значимость балльной системы оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии в определении показаний к проведению трансплантации печени у детей (ROC-анализ).

Было установлено, что структура печени и выраженность портальной гипертензии у них была нарушена на 43,8±15,1% (минимально нарушена на 22,5%, максимально нарушена на 60,0%). Следовательно, учитывая максимальное отклонение показателя при условии срочности проведения трансплантации печени у детей согласно шкалам MELD и PELD, нарушение структуры на 60,0% и более можно считать критерием проведения срочной трансплантации печени у детей.

4.2. Динамика степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона и хроническим гепатитом С на фоне терапии

С помощью разработанной балльной системы был проведен анализ степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с АИГ, БВ и ХГС. Эти показатели также оценивались в динамике на фоне проводимой терапии.

Из представленных в таблице 22 данных следует, что у детей с АИГ, которым трансплантация печени не была показана, структура печени и выраженность портальной гипертензии на момент первой госпитализации были нарушены на 20,4±9,2%, и соответствовали тяжелым нарушениям в 2,0% случаев, умеренным – в 29,4%, незначительным – в 66,6%, нарушения отсутствовали в 2,0% случаев (таблица 23).

Таблица 22 - Динамика нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с аутоиммунным гепатитом

Аутоиммунный гепатит	**Первая госпитализация**		**Через 6 месяцев**		**Через 12 месяцев**	
	n	**Нарушение структуры, %**	**n**	**Нарушение структуры, %**	**n**	**Нарушение структуры, %**
Цирроза нет	21	$13,2\pm2,5^{1/2/3}$	19	$11,0\pm2,3^{1}$	17	$9,8\pm1,8^{2}$
Цирроз печени	33	$24,8\pm8,3^{3/4/5}$	27	$16,9\pm6,9^{4}$	25	$15,6\pm5,3^{5}$
Все пациенты	54	$20,4\pm9,2^{6/7}$	46	$15,1\pm5,0^{6}$	42	$13,4\pm5,2^{7}$

Примечание. [1] – $p=0,019$, [2] – $p=0,001$, [3] - $p<0,001$, [4] - $p<0,001$, [5] - $p<0,001$, [6] – $p=0,001$, [7] - $p<0,001$.

Таблица 23 – Динамика распространенности различных степеней нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С

Степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии	Первая госпитализация								
	Болезнь Вильсона (n=87)			Аутоиммунный гепатит (n=54)			Хронический гепатит С (n=93)		
	Вся группа	ЦП (n=58)	ЦП нет (n=29)	Вся группа	ЦП (n=33)	ЦП нет (n=21)	Вся группа	ЦП (n=6)	ЦП нет (n=87)
0-4% (отсутствуют)	2,2%	0,0%	3,4%	2,0%	0,0%	5,3%	9,6%	0,0%	10,4%
5-24% (незначительные)	68,9%	18,2%	96,6%	66,6%	51,5%	89,4%	89,0%	83,3%	89,6%
25-49% (умеренные)	27,7%	77,8%	0,0%	29,4%	45,5%	5,3%	1,4%	16,7%	0,0%
50-95% (тяжёлые)	1,2%	4,0%	0,0%	2,0%	3,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Через 6 месяцев от начала терапии								
0-4% (отсутствуют)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	18,8%	нет данных	21,4%
5-24% (незначительные)	80,0%	50,0%	100,0%	90,0%	85,2%	100,0%	75,0%	нет данных	78,6%
25-49% (умеренные)	20,0%	50,0%	0,0%	7,5%	11,1%	0,0%	6,2%	нет данных	0,0%
50-95% (тяжёлые)	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	3,7%	0,0%	0,0%	нет данных	0,0%
	Через 12 месяцев от начала терапии								
0-4% (отсутствуют)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	нет данных	37,5%
5-24% (незначительные)	82,1%	63,2%	100,0%	92,6%	88,2%	100,0%	66,7%	нет данных	62,5%
25-49% (умеренные)	17,9%	36,8%	0,0%	7,1%	11,8%	0,0%	0,0%	нет данных	0,0%
50-95% (тяжёлые)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	нет данных	0,0%

При этом у детей с ЦП в исходе АИГ нарушение структуры было более выражено, чем у детей без ЦП ($p<0,001$) (рисунок 16), и соответствовали тяжелым нарушениям в 3,0% случаев, умеренным нарушениям - в 45,5% и незначительным нарушениям - в 51,5% случаев (см. табл. 23).

В динамике через 6 и 12 месяцев от начала терапии преобладали уже незначительные нарушения (90,0% и 92,9% случаев соответственно). При этом улучшение структуры печени и выраженности портальной гипертензии отмечалось преимущественно у детей с ЦП ($p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно) (см. табл. 22).

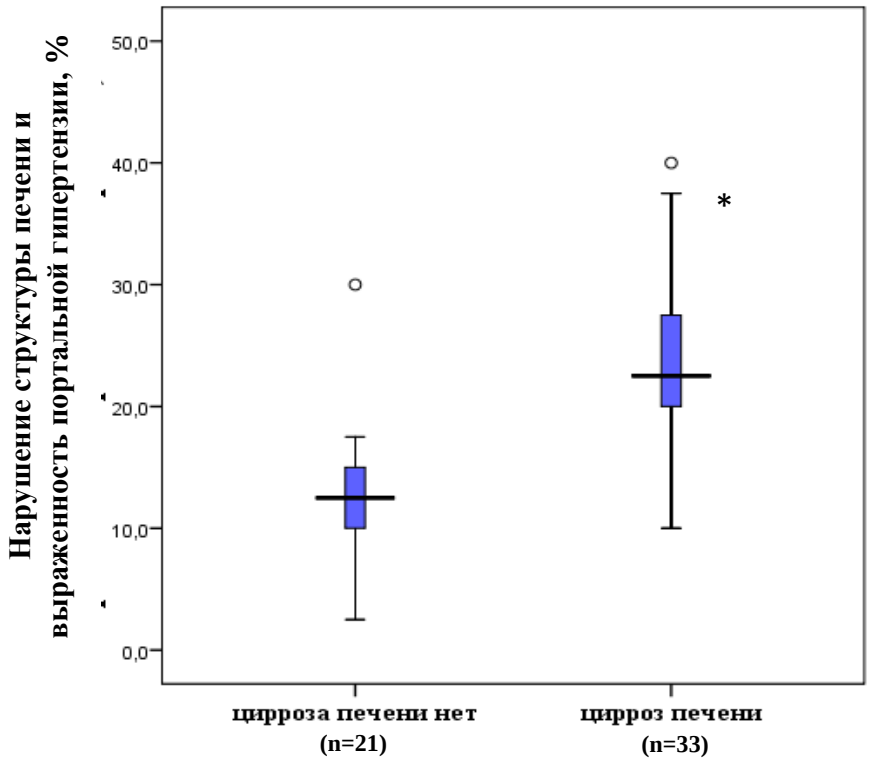


Рисунок 16 – Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей с аутоиммунным гепатитом при первой госпитализации. * - p<0,001.

Из данных, представленных в таблице 24, следует, что у детей с БВ, которым трансплантация печени не была показана, структура печени и выраженность портальной гипертензии при первой госпитализации были нарушены на 25,0±8,1%, и в 1,2% случаев соответствовали тяжелым нарушениям, в 27,7% – умеренным, в 68,9% - незначительным, в 2,2% случаев нарушения отсутствовали (см. табл. 23). При этом у детей с ЦП в исходе БВ нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии были более выражены, чем у детей без ЦП (p<0,001) (рисунок 17), и соответствовали тяжелым нарушениям в 4,0% случаев, умеренным нарушениям - в 77,8% и незначительным нарушениям - в 18,2% случаев (см. табл. 23).

Таблица 24 - Динамика нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с болезнью Вильсона

Болезнь Вильсона	Первая госпитализация		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
	n	Нарушение структуры, %	n	Нарушение структуры, %	n	Нарушение структуры, %
Цирроза нет	29	10,5±4,0[1]	27	10,5±2,0	24	10,0±1,5
Цирроз печени	58	32,7±9,2[1/2]	55	26,2±9,7[2/3]	51	18,8±6,1[3]
Все пациенты	87	25,0±8,1[4/5]	82	15,7±9,3[4]	75	14,2±6,1[5]

Примечание. [1] - p<0,001, [2] - p<0,001, [3] - p<0,001, [4] - p<0,001, [5] - p<0,001.

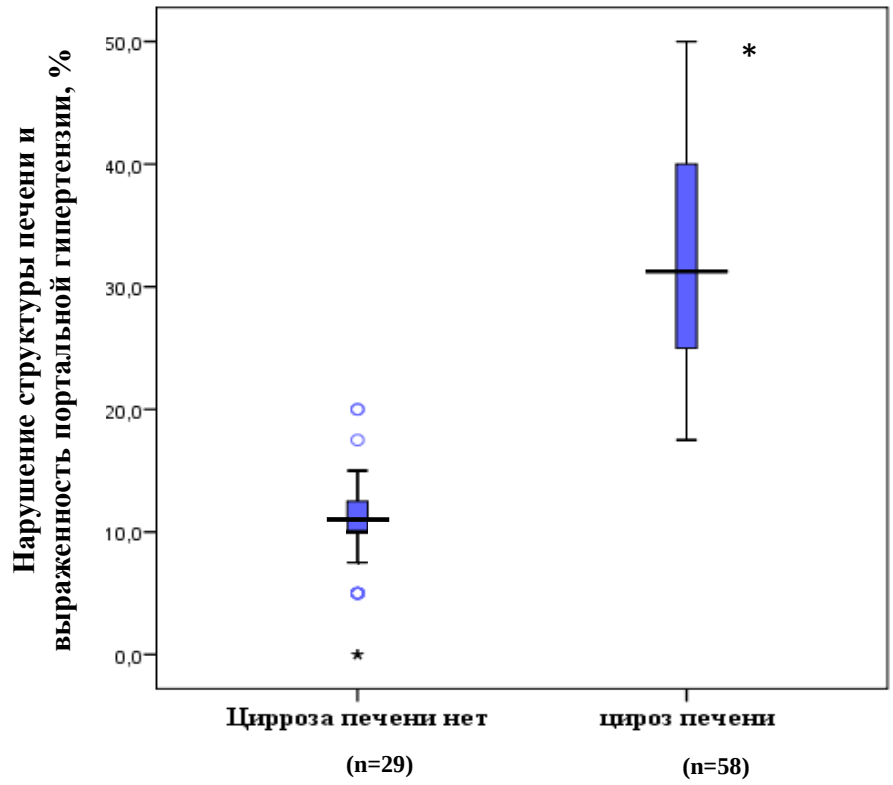


Рисунок 17 – Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей с болезнью Вильсона при первой госпитализации.

***** - p<0,001.

В динамике через 6 и 12 месяцев от начала терапии преобладали уже незначительные нарушения (80,0% и 82,1% случаев соответственно). При этом улучшение структуры печени и выраженности портальной гипертензии

отмечались преимущественно у детей с ЦП ($p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно) (см. табл. 24).

У детей с ХГС структура печени и выраженность портальной гипертензии на момент первой госпитализации были нарушены на 6,8±4,4% (таблица 25), что в 1,4% случаев соответствовало умеренным нарушениям, в 89,0% - незначительным, в 9,6% случаев нарушения отсутствовали (см. табл. 23).

Таблица 25 - Динамика нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с хроническим гепатитом С

Хронический гепатит С	**Первая госпитализация**		**Через 6 месяцев**		**Через 12 месяцев**	
	n	**Нарушение структуры, %**	**n**	**Нарушение структуры, %**	**n**	**Нарушение структуры, %**
Цирроза нет	87	5,7±2,2*	82	4,8±1,5	75	5,6±3,2
Цирроз печени	6	19,2±14,1*	нет данных		нет данных	
Все пациенты	93	6,8±4,4	82	4,8±1,5	75	5,6±3,2

Примечание. * - $p<0,001$.

При этом у детей с ЦП в исходе ХГС нарушение структуры печени было более выражено, чем у детей без ЦП ($p<0,001$) (см. табл. 25), и соответствовало незначительным и умеренным нарушениям (83,3% и 16,7% случаев соответственно) (см. табл. 23).

В динамике на фоне терапии через 6 и 12 месяцев степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии существенно не менялась у детей без ЦП. Анализ динамики изменений нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с ЦП в исходе ХГС не был проведен в связи с малым числом пациентов.

При анализе историй болезней 49 пациентов с ЦП в исходе БВ и АИГ, которым была проведена трансплантация печени (см. табл. 2), структура печени и выраженность портальной гипертензии были нарушены на 45,2±11,2%, и в 34,9% случаев соответствовало тяжелым нарушениям, в

58,1% - умеренным, в 7,0% - незначительным. У детей с БВ и АИГ, которым трансплантация печени не была показана, структура печени и выраженность портальной гипертензии были нарушены на 18,7±11,1% (p<0,001 в сравнении с показателями у детей, которым проводилась трансплантация печени) (Рисунок 18).

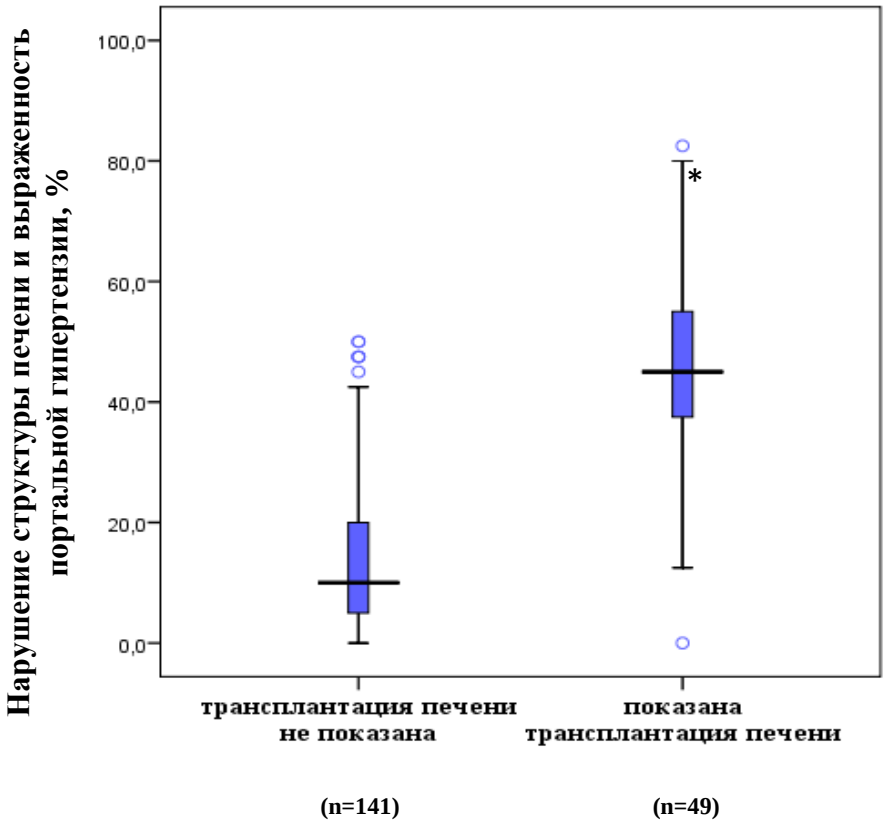


Рисунок 18 – Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей в зависимости от наличия показаний к трансплантации печени. ***** - p<0,001.

Сравнительный анализ динамики частоты встречаемости различных степеней нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии при АИГ, БВ и ХГС, проведенный с помощью разработанной балльной системы, показал следующее (рисунок 19). Более значительно структура печени была нарушена при АИГ и БВ, когда соответственно в 31,4% и 28,9% случаев при первом поступлении их снижение соответствовало умеренной и тяжелой степени (т.е. нарушение структуры

печени на 25,0-95,0%) против 1,4% случаев при ХГС (p<0,001 в сравнении с БВ). В динамике, через 6 и 12 месяцев от начала терапии, структура печени и выраженность портальной гипертензии при АИГ были нарушены на 25,0-95,0% (т.е. степень нарушений соответствовала умеренной и тяжелой степени) в 10,0% и 7,1% случаев соответственно (p=0,025 и p=0,008 в сравнении с первой госпитализацией), а на 0,0-24,0% (т.е. степень нарушений соответствовала незначительной или их отсутствию) в 90,0% и 92,9% случаев соответственно.

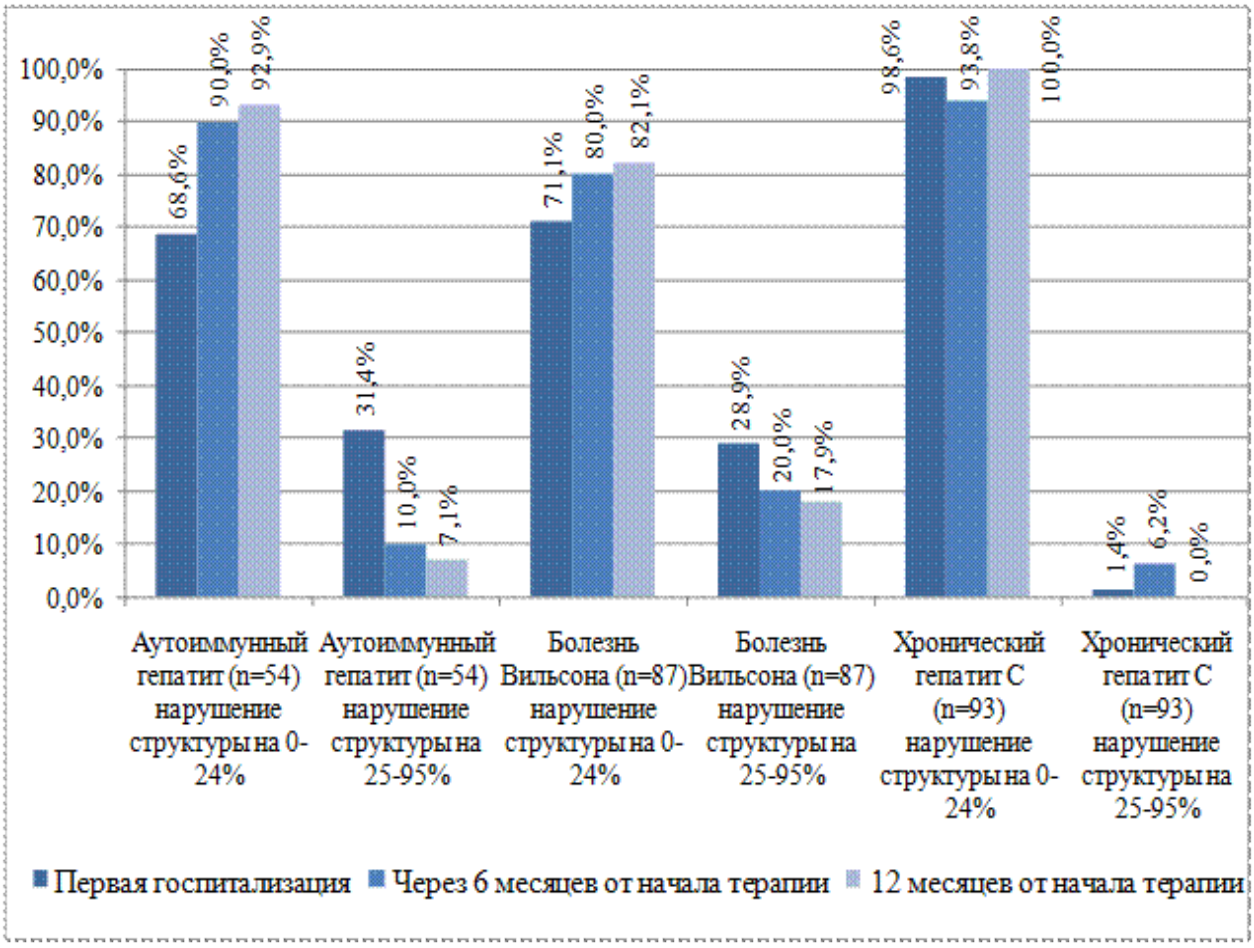


Рисунок 19 - Сравнение динамики частоты встречаемости различных степеней нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С у детей.

При БВ структура печени и выраженность портальной гипертензии через 6 и 12 месяцев от начала терапии были нарушены на 25,0-95,0% (т.е. степень нарушения соответствовала умеренной и тяжелой степени) в 20,0% и 17,9% случаев соответственно, а на 0,0-24,0% (т.е. степень нарушений соответствовала незначительной или их отсутствию) в 80,0% и 82,1% случаев соответственно. Структура печени и выраженность портальной гипертензии через 6 месяцев от начала терапии при ХГС были нарушены на 25,0-95,0% (т.е. нарушения соответствовали умеренной и тяжелой степени) в 6,2% случаев, а через 12 месяцев лечения – не встречались ни в одном случае, а на 0,0-24,0% (т.е. степень нарушений соответствовала незначительной или их отсутствию) в 93,8% и 100,0% случаев соответственно.

Заключение

На основании статистического анализа выделены 10 показателей, отражающих степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии: оценка по шкале Metavir при фиброэластометрии, оценка по шкале Desmet при морфологическом исследовании печени, диаметр воротной вены, диаметр селезёночной вены, длина селезенки, наличие реканализации пупочной вены, асцита, гидроперикарда, гидроторакса, степень ВРВП. Каждый показатель оценивается по пятибалльной шкале с последующим суммированием баллов. Суммарная цифра баллов и процент их уменьшения служит оценкой степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии.

У детей с БВ и АИГ степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии на момент первой госпитализации преимущественно соответствовала умеренным и незначительным нарушениям. У детей с ХГС степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии на момент первой госпитализации

соответствовала незначительным нарушениям. Степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии наиболее значима при ЦП, независимо от того, в исходе каких заболеваний он развивается. Продемонстрирован пример использования балльной шкалы для оценки эффективности терапии.

Воспалительный инфильтрат в ткани печени определялся приблизительно с одинаковой частотой при АИГ и ХГС. При БВ воспалительный инфильтрат встречается реже ($p=0,001$ в сравнении с ХГС и $p=0,015$ в сравнении с АИГ). Дегенеративные изменения гепатоцитов наиболее часто встречаются при БВ. При БВ не выявлялась ацидофильная дистрофия гепатоцитов, отмечающаяся при АИГ и ХГС. При АИГ дистрофия гепатоцитов встречалась значительно реже ($p=0,005$ в сравнении с БВ), и ещё реже – при ХГС ($p=0,043$ в сравнении с АИГ). Умеренный и высокий ИГА значительно чаще определялся при АИГ, чем при БВ ($p<0,001$ в сравнении с АИГ) и ХГС ($p<0,001$ в сравнении с БВ), при которых обнаруживалась преимущественно минимальная и низкая степень гистологической активности патологического процесса. Минимальный фиброз или его отсутствие встречался преимущественно при ХГС, значительно реже при БВ ($p<0,001$ в сравнении с ХГС) и не встречался при АИГ ($p=0,042$ в сравнении с БВ), когда наиболее часто обнаруживался выраженный фиброз (F3) и ЦП (F4), значительно реже определявшийся при БВ и в единичных случаях – при ХГС.

Статистический анализ позволил заключить, что показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкое нарушение структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 40,0% и более. Нарушение структуры на 60,0% и более расценивается как жизнеугрожающее и требует проведения срочной трансплантации печени.

Таким образом, разработанная балльная система может быть объективным критерием оценки степени нарушения структуры печени и

выраженности портальной гипертензии, наблюдения их изменений в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии, быть критерием показаний к трансплантации печени, применяться для создания «модели пациента» при ХБП с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, а также использоваться при проведении медико-социальной экспертизы детей для установления степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии.

Глава 5. ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ ПЕЧЕНИ НА НАРУШЕНИЕ ЕЕ ФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

5.1. Морфологические изменения ткани печени и их влияние на нарушение ее функции

Сравнительный анализ данных морфологического исследования ткани печени и степени нарушения ее функции показал следующее. Нарушения функции печени более выражены при фиброзе F3-F4 балла по шкале Desmet по сравнению с фиброзом F0-F1 (p=0,033) (рисунок 20).

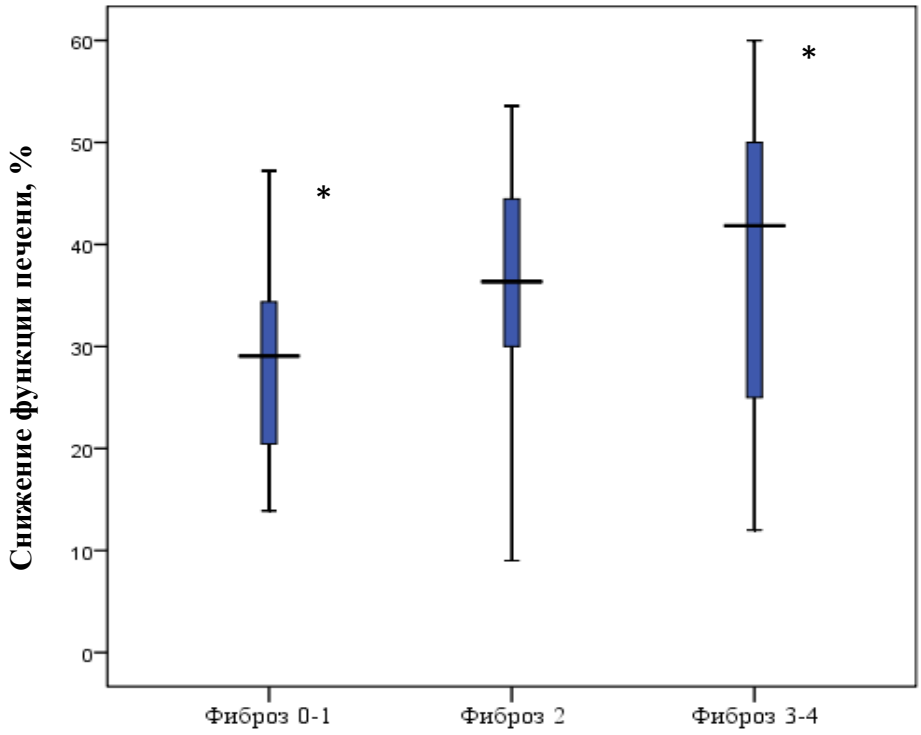


Рисунок 20 - Нарушение функции печени у детей с различными заболеваниями в зависимости от стадии фиброза по данным морфологического исследования. * - p=0,033.

При этом функция печени была снижена на 38,0±13,6%, и в 33,3% случаев соответствовала тяжелым нарушениям, в 53,4% случаев - умеренным и в 13,3% случаев - незначительным. У пациентов, по данным морфологического исследования которых фиброз был 0-1 балл по шкале Desmet, функция печени была снижена на 28,7±10,0% (p=0,033), и в 10,0% случаев соответствовала тяжелым нарушениям, в 70,0% - умеренным и 20,0% случаев - незначительным.

Корреляционный анализ степени нарушения функции печени и стадии фиброза по Desmet у детей с АИГ, БВ и ХГС установил значимую взаимосвязь между этими показателями (R=0,561, p<0,001) (таблица 26).

Таблица 26 - Взаимосвязь степени нарушения функции печени и стадии фиброза при ее хронических болезнях у детей

Заболевание	**Стадия фиброза**
АИГ (n=40)	R=0,487, p=0,018
БВ (n=45)	R=0,602, p<0,001
ХГС (n=86)	R=0,251, p=0,118
АИГ, БВ, ХГС (n=171)	R=0,561, p<0,001

Примечание. АИГ – аутоиммунный гепатит, БВ – болезнь Вильсона, ХГС – хронический гепатит С, R – коэффициент корреляции, p – уровень значимости.

Корреляционный анализ степени нарушения функции печени и ИГА по данным морфологического исследования у детей с АИГ, БВ и ХГС показал слабую взаимосвязь между этими показателями (R=0,320, p<0,001) (таблица 27).

При проведении корреляционного анализа каждого биохимического показателя, входящего в балльную систему определения степени нарушения функции печени, и ИГА установлено, что наиболее высокой корреляционной связью обладают уровень АСТ: умеренная взаимосвязь АСТ и ИГА (R=0,574, p<0,001); имеется слабая взаимосвязь с ИГА уровня АЛТ (R=0,452, p<0,001),

уровня альбумина (R=-0,223, p=0,020) и уровня протромбина (R=-0,251, p=0,009) (Таблица 28-29).

Таблица 27 - Взаимосвязь индекса гистологической активности и степени нарушения функции печени при ее хронических болезнях у детей

Заболевание	**Индекс гистологической активности**
АИГ (n=40)	R=0,501, p=0,015
БВ (n=45)	R=0,226, p=0,139
ХГС (n=86)	R=0,030, p=0,834
АИГ, БВ, ХГС (n=171)	R=0,320, p<0,001

Примечание. АИГ – аутоиммунный гепатит, БВ – болезнь Вильсона, ХГС – хронический гепатит С, R – коэффициент корреляции, p – уровень значимости.

Таблица 28 – Взаимосвязь индекса гистологической активности (балл) и биохимических показателей, отражающих роль печени в обмене жиров и углеводов

Показатель	**АИГ (n=40)**	**БВ (n=45)**	**ХГС (n=86)**	**АИГ, БВ, ХГС (n=171)**
Глюкоза	R=0,060, p=0,788	R=0,113, p=0,483	R=0,083, p=0,583	R=-0,095, p=0,326
Лактат	R=0,410, p=0,589	R=0,123, p=0,103	R=0,652, p=0,041	R=0,182, p=0,532
Холестерин	R=-0,264, p=0,224	R=0,046, p=0,769	R=-0,093, p=0,529	R=0,064, p=0,499
Билирубин общий	R=0,274, p=0,204	R=0,146, p=0,569	R=0,093, p=0,421	R=0,133, p=0,427

Примечание. АИГ – аутоиммунный гепатит, БВ – болезнь Вильсона, ХГС – хронический гепатит С, R – коэффициент корреляции, p – уровень значимости.

Таблица 29 – Взаимосвязь индекса гистологической активности (балл) и биохимических показателей, отражающих роль печени в обмене белков

Показатель	**АИГ (n=40)**	**БВ (n=45)**	**ХГС (n=86)**	**АИГ, БВ, ХГС (n=171)**
Альбумин	R=0,068, p=0,763	R=-0,076, p=0,641	R=-0,087, p=0,567	R=-0,223, p=0,020
Церулоплазмин	R=0,393, p=0,147	R=-0,243, p=0,112	R=0,331, p=0,167	R=0,062, p=0,587
Трансферрин	R=-0,383, p=0,244	R=0,004, p=0,991	R=0,557, p=0,007	R=0,134, p=0,393
Фибриноген	R=-0,397, p=0,060	R=-0,129, p=0,452	R=-0,205, p=0,186	R=-0,096, p=0,339
Протромбин	R=-0,447, p=0,032	R=-0,176, p=0,264	R=-0,071, p=0,661	R=-0,251, p=0,009
АЛТ	R=0,385, p=0,069	R=0,166, p=0,281	R=0,053, p=0,719	R=0,452, p<0,001
АСТ	R=0,561, p=0,005	R=0,084, p=0,586	R=0,203, p=0,161	R=0,574, p<0,001
Аммиак	R=0,261, p=0,045	R=0,084, p=0,586	R=0,187, p=0,728	R=0,187, p=0,723
Мочевина	R=-0,100, p=0,649	R=0,085, p=0,633	R=0,023, p=0,236	R=-0,125, p=0,218
Коэффициент де Ритиса	R=0,454, p=0,026	R=-0,125, p=0,417	R=0,121, p=0,406	R=0,222, p=0,071

Примечание. АИГ – аутоиммунный гепатит, БВ – болезнь Вильсона, ХГС – хронический гепатит С, ИГА – индекс гистологической активности, R – коэффициент корреляции, p – уровень значимости.

При проведении корреляционного анализа каждого биохимического показателя, входящего в балльную систему определения степени нарушения функции печени, и выраженности фиброза по Desmet установлено, что наиболее высокой связью обладают альбумин (R=-0,495, p<0,001), протромбин (R=-0,450, p<0,001), церулоплазмин (R=-0,266, p=0,021), фибриноген (R=-0,247, p=0,016), мочевина (R=-0,270, p=0,008), а также

аммиак (R=0,301, p=0,031), АЛТ (R=0,399, p<0,001), АСТ (R=0,489, p<0,001), лактат (R=0,375, p=0,045) (таблица 30).

Таблица 30 – Взаимосвязь между лабораторными показателями и стадией фиброза печени (балл) по данным морфологического исследования

Показатель	**АИГ (n=40)**	**БВ (n=45)**	**ХГС (n=86)**	**АИГ, БВ, ХГС (n=171)**
Глюкоза	R=-0,231, p=0,020	R=-0,197, p=0,223	R=-0,060, p=0,717	R=-0,231, p=0,020
Лактат	R=0,275, p=0,059	R=0,250, p=0,261	R=0,311, p=0,381	R=0,375, p=0,045
Альбумин	R=-0,204, p=0,362	R=-0,376, p=0,018	R=-0,167, p=0,310	R=-0,495, p<0,001
Церулоплазмин	R=-0,488, p=0,065	R=-0,363, p=0,017	R=-0,204, p=0,432	R=-0,266, p=0,021
Трансферрин	R=-0,178, p=0,580	R=0,503, p=0,138	R=0,453, p=0,007	R=0,292, p=0,054
Фибриноген	R=-0,414, p=0,049	R=-0,476, p=0,004	R=-0,195, p=0,254	R=-0,247, p=0,016
Протромбин	R=-0,526, p=0,010	R=-0,522, p<0,001	R=-0,083, p=0,636	R=-0,450, p<0,001
АЛТ	R=0,427, p=0,042	R=0,029, p=0,849	R=0,061, p=0,710	R=0,399, p<0,001
АСТ	R=0,568, p=0,005	R=0,105, p=0,503	R=0,203, p=0,161	R=0,489, p<0,001
Аммиак	R=0,275, p=0,059	R=0,311, p=0,261	R=0,311, p=0,381	R=0,301, p=0,031
Мочевина	R=-0,531, p=0,009	R=-0,187, p=0,290	R=0,011, p=0,949	R=-0,270, p=0,008
Холестерин	R=-0,249, p=0,251	R=-0,392, p=0,010	R=-0,086, p=0,598	R=-0,072, p=0,465
Билирубин общий	R=0,174, p=0,214	R=0,146, p=0,469	R=0,053, p=0,621	R=0,103, p=0,417
Коэффициент де Ритиса	R=0,477, p=0,021	R=-0,034, p=0,828	R=-0,320, p=0,044	R=0,276, p=0,025

Примечание: АИГ – аутоиммунный гепатит, БВ – болезнь Вильсона, ХГС – хронический гепатит С, R – коэффициент корреляции, p – уровень значимости.

5.2. Взаимосвязь нарушения структуры печени и нарушения ее функции

Корреляционный анализ нарушения функции и нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с ХБП (см. табл. 3) показал, что имеется средняя взаимосвязь между этими показателями (R=0,542, p<0,001) (рисунок 21).

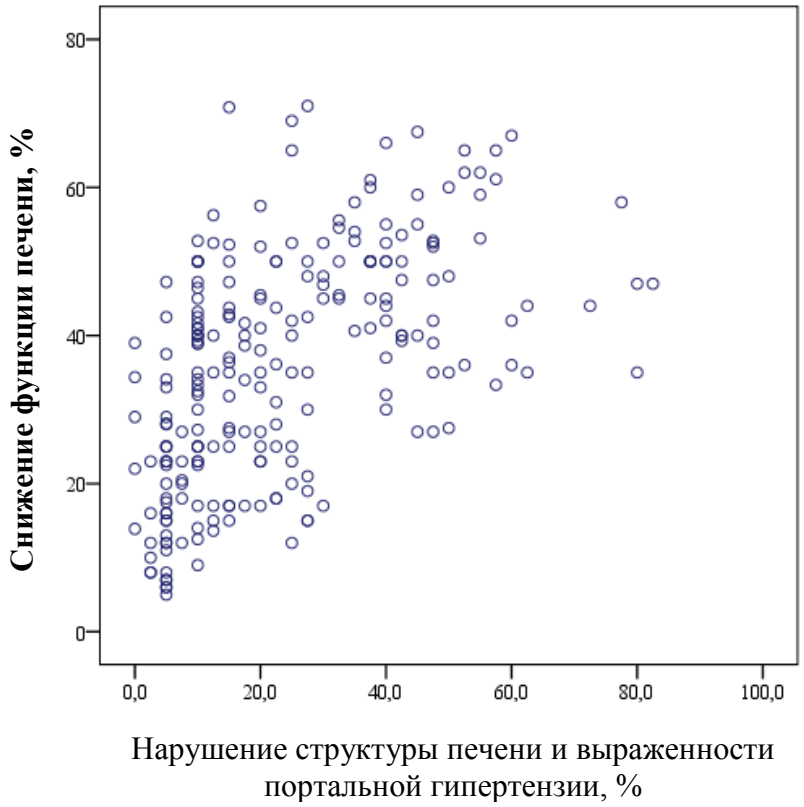


Рисунок 21 - Взаимосвязь нарушения функции и нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии.

Для определения уровня нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии, при котором полной нормализация функции печени на фоне терапии не происходит, из 295 детей с различными ХБП (см. табл. 3) было выделено 38 пациентов (19 мальчиков и 19 девочек) с ЦП (средний возраст 12,5±3,5 лет), у которых при первой госпитализации снижение

функции и нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии были снижены на 40,0% и более (таблица 31). Из них с ЦП в исходе БВ – 24 ребенка, в исходе АИГ – 9, в исходе ХГВ – 1, в исходе криптогенного гепатита – 4 ребенка. Был проведен сравнительный анализ нарушения функции, структуры печени и выраженности портальной гипертензии, а также их изменения в динамике на фоне терапии.

Таблица 31 – Динамика нарушения структуры и функции печени пациентов, у которых они при первой госпитализации они были снижены на 40,0% и более

Пациенты с различными хроническими болезнями печени	**Первая госпитализация (n=38)**	**Через 6 месяцев (n=8)**	**Через 12 месяцев (n=8)**
Снижение функции печени, %	52,8±8,9*	44,5±7,0*	40,5±9,6
Нарушение структуры печени и выраженности портальной гипертензии, %	50,8±11,6**	31,8±9,8**	28,6±9,9

Примечание: * - p=0,011, ** - p<0,001

Через 6 и 12 месяцев от начала терапии показатели степени нарушения структуры и функции печени проводились только у 8 детей в связи с тем, что 29 пациентам после первой госпитализации была проведена ОТП, 1 пациент выбыл из наблюдения. После госпитализации через 12 месяцев от начала терапии в течение следующего года 7 из 8 пациентов были потеряны из наблюдения, 1 ребенку была проведена ОТП.

Из представленных в таблице 31 данных следует, что имело место уменьшение выраженности нарушения функции печени в динамике на фоне лечения. При этом наиболее выражено уменьшение нарушения функции печени отмечалось в первые 6 месяцев лечения: на момент начала терапии снижение функции печени составляло 52,8±8,9%, а через 6 месяцев лечения -

44,5±7,0%; p=0,011). В последующие 6 месяцев терапии функция печени улучшалась значительно меньше.

Нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии также значительно улучшались в первые 6 месяцев лечения (до начала терапии структура печени и выраженность портальной гипертензии были нарушены на 50,8±11,6%, а через 6 месяцев терапии - на 31,8±9,8%; (p<0,001). В последующие 6 месяцев терапии достоверных улучшений структуры печени и выраженности портальной гипертензии не отмечалось.

Заключение

Степень нарушения функции печени находится в прямой зависимости от степени нарушения ее структуры и выраженности портальной гипертензии. Наиболее значимо на нарушение функции печени влияют выраженность фиброза и степень гистологической активности по данным морфологического исследования. У детей, нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии которых на момент первой госпитализации составляли 40,0% и более, максимальное улучшение этих показателей отмечается в течение первых 6 месяцев терапии.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение степени нарушения функции печени в настоящее время является довольно сложной и дискутабельной проблемой, так как печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. Поэтому при оценке степени нарушения функций печени была выделена роль печени в обмене белков, жиров и углеводов. Осуществление важнейшей функции печени - детоксикационной - также происходит в результате метаболизма белков, жиров и углеводов [16, 47, 58].

Существующие шкалы CTP, MELD и PELD либо отражают функции печени частично (CTP), либо предназначены для определения 3-х месячного прогноза выживаемости пациента для установления показаний к срочной трансплантации печени (MELD и PELD).

Заболевания печени могут сопровождаться различными вариантами изменений биохимических показателей, используемых при оценке степени нарушения функции печени в обмене белков, жиров и углеводов, влияние сочетанности изменений которых нередко трудно учесть. С этой целью в качестве вспомогательного инструмента была разработана балльная система определения степени нарушении функции печени. При этом уровень каждого биохимического показателя, соответствующий «отсутствию нарушений», оценивается в «4» балла, «незначительным нарушениям» - в «3» балла, «умеренно выраженным нарушениям» – в «2» балла, «тяжёлым нарушениям» – в «1» балл, «абсолютным изменениям» – в «0» баллов. Сумма баллов, набранных при оценке биохимических показателей, служит оценкой степени нарушения функции печени. При отсутствии нарушений функции печени (снижение функции на 0-4%) суммарное количество набранных баллов равно 54-56, при незначительных нарушениях (снижение функции на 5-24%) – 43-

53 балла, при умеренных нарушениях (снижение функции на 25-49%) - 29-42 балла, при тяжёлых нарушениях (снижение функции на 50-95%) - 3-28 баллов, при абсолютных нарушениях (снижение функции на 96-100%) - 0-2 балла (см. табл. 11).

Проведенные исследования позволяют с помощью цифрового выражения совокупности изменений биохимических показателей, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов, объективно оценивать степень нарушения ее функции при различных болезнях. Биохимические показатели, используемые в разработанной системе определения степени нарушения функции печени, не зависят от возраста пациента, и система может применяться на любом этапе обследования и лечения пациентов.

В качестве примера использования данной системы оценки степени нарушения функции печени были взяты три группы заболеваний. Первая группа – это аутоиммунные болезни печени, представителем которых был выбран АИГ, как один из наиболее часто встречающихся у детей. Представителем второй группы болезней печени – метаболических заболеваний – была представлена БВ, также как одна из наиболее часто встречающихся. Представителем третьей группы болезней печени – вирусассоциированных заболеваний – был выбран ХГС, как также одно из наиболее часто встречающихся заболеваний печени вирусной этиологии. Известно, что ХГС у детей, как и у взрослых, редко протекает с тяжелым поражением печени и выраженной биохимической активностью [2, 101, 122], по сравнению с БВ и АИГ [32, 43].

Период наблюдения за пациентами с ХБП (n=295) составил от 1,0 месяца до 15,0 лет (средняя продолжительность наблюдения 4,4±3,0 года) (рисунок 22).

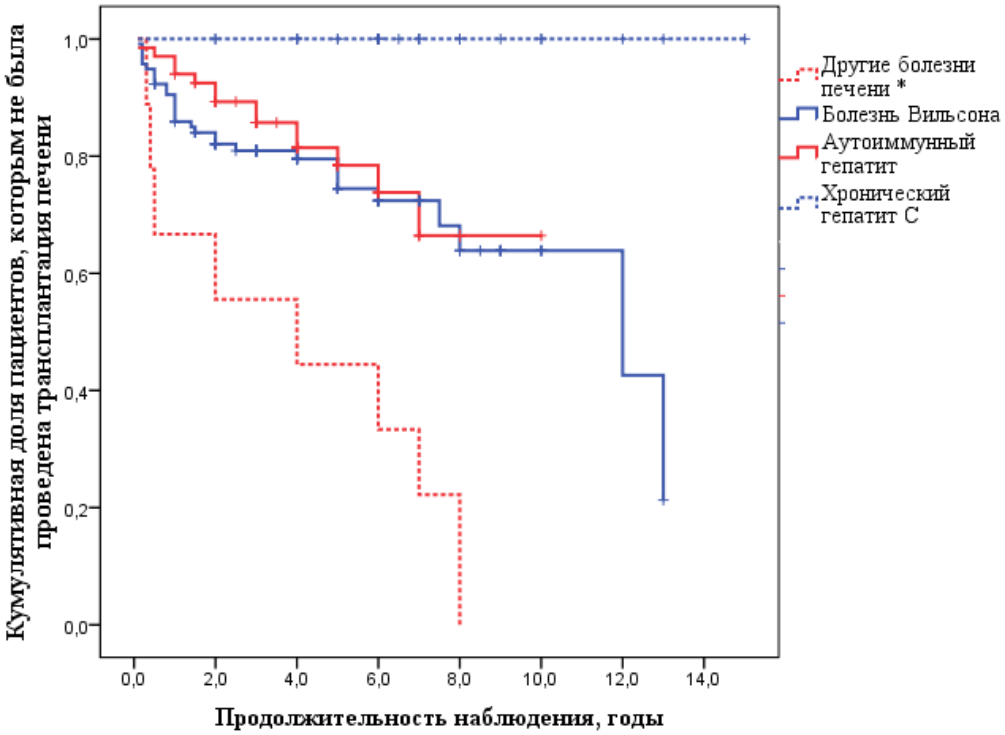


Рисунок 22 - Длительность наблюдения за пациентами от дебюта заболевания до трансплантации печени. * - Хронический гепатит В (n=1), гликогеновая болезнь 1 в тип (n=2), альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (n=1), криптогенный гепатит (n=8).

Сравнительный анализ нарушений функции печени у детей с АИГ, БВ и ХГС, которые оценивались с помощью разработанной балльной системы, показал, что при первой госпитализации более выраженными они были при БВ (снижены на 41,3±12,9%), несколько меньше – при АИГ (снижены на 28,8±12,5%, $p<0,001$ в сравнении с БВ), а наименее выраженными – при ХГС (снижены на 19,1±7,8, $p<0,001$ в сравнении с АИГ). При ЦП независимо от того, в исходе каких заболеваний он развился, функция печени была более снижена, чем при отсутствии ЦП.

Динамика выраженности нарушений функции печени на фоне проводимого лечения позволяет оценить не только изменения степени нарушения функции печени, но и оценить эффективность терапии. При этом показано, что при АИГ на фоне проводимой терапии в большинстве случаев

функция печени значительно улучшается: на момент начала терапии снижение функции на 0-24% (отсутствие нарушений и незначительные нарушения) выявлялось в 48,0% случаев, а через 6 и 12 месяцев от начала лечения - соответственно в 64,3% и 71,0% наблюдений. При этом снижение функции на 25-95% (умеренные и тяжелые нарушения) при первом поступлении обнаруживалось у 52,0% пациентов, а через 6 и 12 месяцев от начала терапии – соответственно у 35,7% и 29,0% больных. Показано также, что у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию более 2-х недель на момент первой госпитализации, функция печени была снижена на 26,5±10,7%, а тяжелые и умеренные нарушения функции (снижение на 25-95%) определялись в 40,0% случаев, незначительные нарушения (снижение на 4-24%) – в 60,0% наблюдений. У пациентов, которые на момент первой госпитализации иммуносупрессивную терапию не получали, функция печени была снижена более значительно - на 35,3±14,8% (p=0,035), а тяжелые и умеренные нарушения функции печени (снижение на 25-95%) определялись в 68,5% случаев, незначительные нарушения (снижение на 4-24%) – в 31,5% наблюдений.

При БВ степень нарушения функции печени при первом поступлении пациентов в отделение в 96,6% случаев была снижена на 25,0-95,0% (что соответствовало умеренным и тяжелым нарушениям), а в динамике через 6 и 12 месяцев терапии количество пациентов, у которых степень нарушения функции печени соответствовала умеренным и тяжелым, снизилась незначительно – соответственно до 87,5% и 86,6%. Всего у 3,4% пациентов с БВ при первом поступлении было незначительное снижение функции печени, а через 6 и 12 месяцев от начала лечения – у 12,5% и 13,4% соответственно. Это может свидетельствовать о том, что при БВ на момент первой госпитализации более значительные нарушения функции печени встречаются значительно чаще, чем при АИГ, при этом на фоне терапии при БВ функции печени улучшаются значительно меньше, чем при АИГ.

При ХГС у детей функция печени при первой госпитализации была снижена на 19,1±7,8%, и лишь в 25,0% случаев соответствовала умеренным нарушениям, а в 75,0% случаев - незначительным нарушениям. На фоне интерферонотерапии функция печени у детей с ХГС улучшалась, была снижена на 13,1±7,8 ($p<0,001$), что соответствует незначительным нарушениям, независимо от вирусологического ответа. Это может свидетельствовать о том, что интерферонотерапию при ХГС у детей целесообразно проводить не только для ликвидации вирусной инфекции, но и для улучшения функции печени.

Полученные данные позволяют заключить, что степень нарушения функции печени определяется с помощью разработанной балльной системы, в которой оцениваются 14 биохимических показателей, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов (альбумин, аланинаминотрасфераза, аспартатаминотрансфераза, коэффициент де Ритиса, общий билирубин, холестерин, глюкоза, лактат, аммиак, мочевина, трансферрин, церулоплазмин, протромбин по Квику, фибриноген) по 5-ти балльной шкале с последующим суммированием баллов и определением степени их уменьшения в процентах.

С помощью статистического анализа было установлено, что стойкое снижение функции печени на 40,0% и более является показанием к проведению плановой трансплантации печени у детей, а стойкое снижение ее функции на 65,0% и более расценивается как жизнеугорожающее, и требует проведения срочной трансплантации печени.

Основным методом оценки степени нарушения структуры печени является морфологическое исследование ее биоптатов [48, 50, 146].

Воспалительный инфильтрат в ткани печени определялся приблизительно с одинаковой частотой при АИГ и ХГС, а при БВ встречается реже ($p=0,001$ в сравнении с ХГС и $p=0,015$ в сравнении с АИГ). Но характер воспалительного инфильтрата у рассматриваемых заболеваний

имел ряд различий. Так, лимфоциты в инфильтрате определялись наиболее часто при АИГ (p=0,016 в сравни с ХГС), а плазматические клетки выявлялись только при АИГ. Гистиоциты обнаруживались чаще при ХГС (p=0,047 в сравнении с АИГ). Состав клеточного воспалительного инфильтрата зависит от характера воспалительного процесса в паренхиме печени: более выраженный иммунный компонент приводит к значительной лимфоидной инфильтрации, которая менее выражена при метаболических заболеваниях (БВ). Вирусассоциированное поражение печени также вызывает ответную иммунологическую реакцию, но значительно более слабую, чем при АИГ. При этом существует мнение о том, что триггером иммунопатологического процесса при АИГ могут быть вирусные инфекции, в частности вирусы семейства герпесвирусов [8, 56, 121], которые довольно часто встречаются при заболеваниях печени в активном состоянии, когда ДНК этих вирусов обнаруживаются в биоптатах печеночной ткани [7, 101]. Вероятно, с этим и может быть связана частота обнаружения лимфоидных инфильтратов в ткани печени при заболеваниях, имеющих различный патогенез [6].

Дегенеративные изменения гепатоцитов наиболее часто встречаются при БВ, которое по своему патогенезу является заболеванием, относящимся к болезням накопления. При этом именно при БВ не встречалась ацидофильная дистрофия гепатоцитов, встречающаяся при АИГ и ХГС. При АИГ дистрофия гепатоцитов встречалась значительно реже (p=0,005 в сравнении с БВ), и еще реже – при ХГС (p=0,043 в сравнении с АИГ). Это можно объяснить тем, что воспалительный процесс, имеющий место при АИГ и ХГС, вероятно, сопровождается дистрофией гепатоцитов на более поздних этапах заболеваниях при развитии фиброза и ЦП.

Умеренная и высокая гистологическая активность значительно чаще определяется при АИГ (p<0,001), чем при БВ или ХГС, при которых обнаруживалась преимущественно минимальная и низкая степень

гистологической активности патологического процесса. Это объясняется тем, что ХГС у детей, как и у взрослых, протекает с незначительной активностью и фиброз и ЦП развивается через несколько лет или даже десятилетий [40, 101, 122]. АИГ – заболевание, протекающее с активным воспалительным процессом, некрозом печени, когда при отсутствии лечения быстро развивается выраженный фиброз и ЦП [32, 40, 117]. При БВ поражение печени больше связано с нарушением метаболических процессов в печени. Низкий ИГА при ХГС в сравнении с БВ ($p=0,025$) можно объяснить менее выраженными дегенеративными и некротическими изменениями гепатоцитов.

Минимальный фиброз или его отсутствие встречаются преимущественно при ХГС ($p<0,001$), значительно реже при БВ и не встречались при АИГ ($p=0,005$ в сравнении с БВ), когда наиболее часто обнаруживались выраженный фиброз (F3) и ЦП (F4), значительно реже определяющиеся при БВ и в единичных случаях – при ХГС.

Выраженный фиброз и ЦП чаще встречался при АИГ, что может быть связано с большей распространенностью при АИГ перипортального и мостовидного некроза, в исходе которого формируются порто-портальные и порто-центральные септы [32, 53].

Полученные данные позволяют заключить, что морфологические изменения при ХБП у детей характеризуются различной выраженностью в зависимости от этиологии процесса. При ХГС отмечается низкая гистологическая активность и минимальная выраженность фиброза печени, при БВ – минимальная и низкая гистологическая активность и выраженный фиброз или ЦП, при АИГ – выраженная гистологическая активность, выраженный фиброз или ЦП.

Отсутствие морфологических признаков ЦП среди обследованных детей с ХГС соответствует существующим представлениям о том, что у детей хроническая HCV-инфекция редко сопровождается формированием

ЦП [40, 101, 122]. Соответственно вышесказанному у детей с БВ и АИГ отмечалось значительно более выраженное нарушение функции печени, чем у пациентов с ХГС.

Таким образом, разработанная балльная система не только подтверждает существующее мнение о том, что при ХГС у детей структура печени в большинстве случаев не бывает значительно изменена [40, 101, 122], но и объективно это доказывает.

Разработанные системы позволяют оценить степень нарушения структуры и функции печени при различных ее заболеваниях, а также оценить состояние печени в динамике на фоне проводимой терапии с оценкой ее эффективности.

Кроме того, разработанные системы определения степени нарушения функции и структуры печени и выраженности портальной гипертензии позволяют математически доказать существующие взгляды на тяжесть патологического процесса при ХБП. Так, корреляционный анализ каждого биохимического показателя балльной системы определения степени нарушения функции печени и ИГА показал, что наиболее высокой взаимосвязью обладают показатели, связанные с выраженностью дегенеративных и воспалительных процессов в печени (уровни АСТ и АЛТ). Показатели, отражающие синтетическую функцию печени, альбумин ($R=-0,223$, $p=0,020$) и протромбин ($R=-0,251$, $p=0,009$), имели слабую взаимосвязь с ИГА. При корреляционном анализе каждого биохимического показателя балльной системы определения степени нарушения функции печени и выраженности фиброза по данным морфологического исследования установлено, что наиболее высокой связью обладают показатели, отражающие синтетическую функцию печени: альбумин ($R=-0,495$, $p<0,001$) и протромбин ($R=-0,450$, $p<0,001$), церулоплазмин ($R=-0,266$, $p=0,021$), фибриноген ($R=-0,247$, $p=0,016$), мочевина ($R=-0,270$, $p=0,008$), а также

показатели: аммиак (R=0,301, p=0,031), АЛТ (R=0,399, p<0,001), АСТ (R=0,489, p<0,001), лактат (R=0,375, p=0,045).

На основании полученных результатов можно предположить, что выраженность степени нарушения функции печени может быть связана с показателями гистологической активности, устанавливаемой при морфологическом исследовании, которая связана с выраженностью дегенеративных и воспалительных процессов в печени, что приводит к повышению ферментов АЛТ, АСТ. При всех заболеваниях печени степень нарушения ее функции была более значима при умеренной и высокой степени гистологической активности по данным морфологического исследования. Выраженность фиброза печени или наличие ЦП оказывает большее влияние на нарушение функции печени: чем больше выражен фиброз, тем более значительно страдает функция печени.

Таким образом, можно заключить, что выраженность фиброза печени и уровень ИГА по данным морфологического исследования ткани печени наиболее значимо влияют на нарушение функции печени.

Однако морфологическое исследование ткани печени проводится при использовании сложного инвазивного метода исследования - биопсии печени. В то же время не исключается получение биоптата из менее или более пораженного участка, что не всегда отражает истинную картину нарушения структуры органа в целом [50].

Развитие современной медицины позволяет использовать для диагностики поражения того или иного органа лучевые методы визуализации: МРТ, КТ, УЗИ, ультразвуковую фиброэластометрию. При этом методом МРТ, КТ, УЗИ можно определить такие косвенные признаки портальной гипертензии, как диаметр ствола селезеночной и воротной вен, размер селезенки, наличие артериовенозных шунтов [11, 19, 50, 51, 59, 79]. Существует мнение, что с помощью методов визуальной диагностики сложно определить промежуточные стадии фиброза, а также не всегда

удается выявить начальные признаки ЦП [11]. Однако сравнительный анализ данных фиброэластометрии и морфологического исследования ткани печени установил, что показатели фиброэластометрии, свидетельствующие о наличии фиброза печени F3 и F4, соответствуют данным морфологического исследования. Показатели, свидетельствующие об отсутствии фиброза, минимальной или умеренной выраженности фиброза печени (F0-F2), полученные при фиброэластометрии, не всегда соответствуют данным морфологического исследования ткани печени. Это позволило заключить, что при оценке степени нарушения структуры печени для определения выраженности фиброза необходимо использовать показатели как фиброэластометрии, так и морфологического исследования.

Одним из осложнений ЦП является формирование портальной гипертензии, которая приводит к возникновению ВРВП, выявляющейся у 60% пациентов с ЦП [81, 144]. Определить степень выраженности ВРВП можно методом ФЭГДС. Структурная характеристика ВРВП осуществляется раздельно по цвету, размеру, форме, протяженности и сужению просвета органа [45]. Косвенно степень выраженности портальной гипертензии можно оценить при УЗИ: по изменениям размера длины селезенки, диаметра ствола селезеночной и воротной вен [11].

Учитывая, что заболевания печени могут сопровождаться изменениями различных параметров, используемых при оценке структуры печени, на основании многофакторного анализа, учитывающего уровень корреляционных связей, выделены 10 показателей, отражающих степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии, и, в качестве вспомогательного инструмента, разработана балльная система определения степени их нарушений. При этом каждый из 10 выделенных показателей при статистической обработке результатов исследований при отсутствии его нарушений оценивался в «4» балла, при незначительных нарушениях – в «3» балла, при умеренно выраженных нарушениях – в «2»

балла, при тяжёлых нарушениях – в «1» балл, при абсолютных нарушениях – в «0» баллов. Суммарная цифра баллов служит оценкой степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии. При отсутствии нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 0-4%) [22] суммарное количество набранных баллов равно 38-40, при незначительных нарушениях (нарушение структуры на 5-24%) - 30-37 баллов, при умеренных нарушениях (нарушение структуры на 25-49%) - 20-29 баллов, при тяжелых нарушениях (нарушение структуры на 50-95%) - 3-19 баллов, при абсолютных нарушениях (нарушение структуры на 96-100%) - 0-2 балла (см. табл. 21).

Проведенные исследования позволяют с помощью цифрового выражения совокупности изменений показателей, отражающих нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии, объективно оценивать степень нарушения структуры при различных хронических болезнях печени у детей.

Сравнительный анализ нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с АИГ, БВ и ХГС, которые оценивались с помощью разработанной балльной системы, показал, что на момент первой госпитализации более выраженными они были при БВ (снижены на 25,0±8,1%), несколько меньше – при АИГ (снижены на 20,4±9,2%, $p<0,001$ в сравнении с БВ), а наименее выраженными – при ХГС (снижены на 6,8±4,4, $p<0,001$ в сравнении с АИГ). При ЦП независимо от того, в исходе каких заболеваний он развился, нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии были более значительными, чем при отсутствии ЦП.

Динамика нарушений структуры печени выраженности портальной гипертензии на фоне проводимого лечения позволяет не только определить изменения их выраженности, но и оценить эффективность терапии.

У детей, нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии которых на момент первой госпитализации составляли 40,0% и

более, а именно эти показатели указывают на необходимость принятия решения о проведении трансплантации печени, максимальное улучшение этих показателей отмечается в течение первых 6-ти месяцев терапии. В последующем структура печени и выраженность портальной гипертензии достоверных улучшений на фоне проводимой терапии не имеют. Вероятно, срок 6 месяцев от начала лечения целесообразно считать показателем стойкости нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии, на который следует ориентироваться при принятии решения о проведении трансплантации печени.

Статистический анализ позволил заключить, что показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкое нарушение структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 40% и более. Нарушение структуры на 60% и более расценивается как жизнеугрожающее и требует проведения срочной трансплантации печени.

Таким образом, разработанная балльная система может быть объективным критерием оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии, контроля их изменений в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии, быть критерием показаний к трансплантации печени, применяться для создания «модели пациента» при ХБП с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, а также использоваться при проведении медико-социальной экспертизы детей для установления степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии.

Установлено, что степень нарушения функции печени находится в прямой зависимости от степени нарушения ее структуры и выраженности портальной гипертензии. Наиболее значимо на нарушение функции печени влияют выраженность фиброза по Desmet и уровень ИГА. У детей, нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии которых на момент первой госпитализации составляли 40% и более,

максимальное улучшение этих показателей отмечалось в течение первых 6 месяцев терапии. Значительных улучшений показателей степени нарушения функции и структуры печени и выраженности портальной гипертензии при дальнейшем наблюдении на фоне проводимой терапии не отмечено. Это может свидетельствовать в пользу того, что решение о необходимости трансплантации печени при хронических ее болезнях у детей целесообразно принимать не ранее, чем через 6 месяцев от начала лечения, если исходные показатели не превышают 65% при оценке нарушения функции и 60% при оценке нарушения структуры, когда имеются показания к срочной трансплантации печени.

Таким образом, разработанные балльная система определения степени нарушения функции печени и балльная система определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей могут служить:

- объективным критерием оценки степени тяжести поражения печени,
- наблюдения их изменений в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии,
- быть критерием определения показаний и срочности проведения трансплантации печени,
- применяться для создания «модели пациента» при хронических болезнях печени с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи,
- использоваться при проведении медико-социальной экспертизы при определении категории «ребенок-инвалид».

ВЫВОДЫ

1. Степень нарушения функции печени определяется с помощью балльной системы, в которой по пятибалльной шкале оцениваются 14 биохимических показателей, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов (альбумин, аланинаминотрасфераза, аспартатаминотрансфераза, коэффициент де Ритиса, общий билирубин, холестерин, глюкоза, лактат, аммиак, мочевина, трансферрин, церулоплазмин, протромбин по Квику, фибриноген) с последующим суммированием баллов и определением степени их уменьшения в процентах.
2. Степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии определяются с помощью балльной системы, в которой по пятибалльной шкале оцениваются 10 показателей (оценка выраженности фиброза при фиброэластометрии и при морфологическом исследовании печени, диаметр ствола воротной вены, диаметр ствола селезеночной вены, длина селезенки, наличие реканализации пупочной вены, асцита, гидроперикарда, гидроторакса, степень варикозного расширения вен пищевода) с последующим суммированием баллов и определением степени их уменьшения в процентах.
3. Степень нарушения функции печени зависит от выраженности фиброза или цирроза, дегенеративных и воспалительных процессов: чем больше выражен фиброз и степень гистологической активности, тем более значительно страдает функция печени.
4. Решение о необходимости трансплантации печени при хронических ее болезнях у детей должно приниматься не ранее, чем через 6 месяцев от начала патогенетической терапии. Показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкие нарушения ее структуры на 40% и более и стойкие нарушения функции на 40% и более.

5. Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии на 60% и более и нарушение функции печени на 65% и более расцениваются как жизнеугрожающие и требуют проведения срочной трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение степени нарушения функции печени у детей должно проводиться с помощью балльной системы, базирующейся на оценке биохимических показателей крови, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов (альбумин, аланинаминотрасфераза, аспартатаминотрансфераза, коэффициент де Ритиса, общий билирубин, холестерин, глюкоза, лактат, аммиак, мочевина, трансферрин, церулоплазмин, протромбин по Квику, фибриноген). Уровень каждого биохимического показателя, соответствующий «отсутствию нарушений», оценивается в «4» балла, «незначительным нарушениям» - в «3» балла, «умеренно выраженным нарушениям» – в «2» балла, «тяжелым нарушениям» – в «1» балл, «абсолютным изменениям» – в «0» баллов. Сумма баллов, набранных при оценке биохимических показателей, служит оценкой степени нарушения функции печени. При отсутствии нарушений функции печени (снижение функции на 0-4%) суммарное количество набранных баллов равно 54-56, при незначительных нарушениях (снижение функции на 5-24%) – 43-53 балла, при умеренных нарушениях (снижение функции на 25-49%) - 29-42 балла, при тяжелых нарушениях (снижение функции на 50-95%) - 3-28 баллов, при абсолютных нарушениях (снижение функции на 96-100%) - 0-2 балла.

2. Определение степени нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей должно проводиться с помощью балльной системы, базирующейся на оценке диагностических методов исследования:

   а. выраженность фиброза печени и цирроз при проведении фиброэластометрии и морфологическом исследовании ткани печени с оценкой каждого показателя по пятибалльной шкале: от «4» баллов при отсутствии фиброза печени до «0» баллов при циррозе печени;

b. увеличение диаметра ствола воротной вены, диаметра ствола селезеночной вены, длины селезенки в процентах от максимально допустимой нормы по данным ультразвукового исследования; степень варикозного расширения вен пищевода при проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии с оценкой каждого показателя по пятибалльной шкале.

c. наличие реканализации пупочной вены, асцита, гидроперикарда, гидроторакса при ультразвуковом исследовании оценивается в «0» баллов, а их отсутствие – в «4» балла.

Баллы суммируются, а значение суммы набранных баллов используется для оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии. Суммарное количество набранных баллов при отсутствии нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 0-4%) равно 38-40, при незначительных нарушениях (нарушение структуры на 5-24%) - 30-37 баллов, при умеренных нарушениях (нарушение структуры на 25-49%) - 20-29 баллов, при тяжелых нарушениях (нарушение структуры на 50-95%) - 3-19 баллов, при абсолютных нарушениях (нарушение структуры на 96-100%) - 0-2 балла.

3. Балльные системы определения степени нарушения функции и степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии должны использоваться при решении вопроса о необходимости и сроках проведения трансплантации печени при хронических ее болезнях у детей. При этом плановая трансплантация печени должна проводиться не ранее чем через 6 месяцев от начала патогенетической терапии при стойком снижении ее функции на 40% и более и нарушении структуры и выраженности портальной гипертензии на 40% и более. Нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии на 60% и более, и нарушения

функции печени на 65,0% и более расцениваются как жизнеугорожающие и являются показанием к срочной трансплантации печени у детей.

4. Балльные системы определения степени нарушения функции и структуры печени и выраженности портальной гипертензии можно использовать для контроля в динамике за состоянием патологического процесса в печени на фоне проводимой терапии с оценкой ее эффективности.

5. При проведении медико-социальной экспертизы с целью установления степени нарушения структуры и функции печени целесообразно использовать разработанные балльные системы определения степени нарушения функции и структуры печени и выраженности портальной гипертензии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешкин В.А. Белки острой фазы и их клиническое значение / В.А. Алешкин, Л.И. Новикова, А.Г. Лютов, Т.Н. Алешкина // Клин. медицина. 1988. №8. С. 39–48.
2. Баранов А.А. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей: пособие для врачей / А.А. Баранов, Б.С. Каганов, В.Ф. Учайкин. М. : Междунар. фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2003. 84 с.
3. Берман Р.Э., Клигман Р.М., Джексон Х.Б. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. Т.4. / Под ред. А.А.Баранова. Москва: Рид Элсивер, 2009. - 1112 с.
4. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии / А.Ф. Блюгер. Рига : Звайгзне, 1975. 470 с.
5. Володин Н.Н. Белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у новорожденных детей / Н.Н. Володин, В.В. Долгов, Д.Н. Дегтярев, С.С. Раков, А.А. Липагина, А.В. Кривоножко // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. 2000. №1. С. 10–13.
6. Волынец Г.В. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом в зависимости от этиологических факторов заболевания / Г.В. Волынец, А.И. Клембовский, А.В. Новикова // Российский педиатрический журнал. 2006. №4. С. 32-44.
7. Волынец Г.В. Индуцированный синтез интерферонов и герпес-вирусные инфекции у детей с хроническими заболеваниями печени / Г.В. Волынец, А.С. Потапов, Д.Л. Беляев, Ф.П. Филатов // Российский педиатрический журнал. 2010. №3. С. 17-22.
8. Волынец Г.В. Влияние герпесвирусных инфекций на течение хронических болезней печени у детей / Г.В. Волынец, А.С. Потапов,

Н.Л. Пахомовская, Д.В. Леонова // Российский педиатрический журнал. 2010. №4. С. 11-16.

9. Senior B. Hypoglycemia in children / B. Senior, J.I. Wolfsdorf // Pediatr. Clin. North. Am. 1979. Vol. 26(1). P. 171-85.
10. Готье С.В. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта / С.В. Готье, О.М. Цирульникова, Я.Г. Мойсюк, Д.Г. Ахаладзе, И.Е. Цирульникова, О.В. Силина, Х.М. Хизроев, А.Р. Монахов, Е.В. Чеклецова, В.А. Пец, В.Н. Попцов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16. № 3. С.54-62.
11. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка / И.В. Дворяковский. Москва : Фирма СТРОМ, 2009. 384 с.
12. Пат. 2372852 Российская Федерация. МПК A61B8/06. Способ оценки степени тяжести функциональных нарушений печени / М.Д. Дибиров и др.; заявитель и правообладатель ГОУ ПО МГМСУ. № 2008127660/14, заявл. 09.07.2008, опубл. 20.11.2009 // Бюл. 2009.
13. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / В.Т. Ивашкин. М. : М-Вести, 2005. 536 с.
14. Камалов Ю.Р. Печеночный кровоток при циррозе печени в зависимости от стадии по Child–Turcotte–Pugh и степени варикозного расширения вен пищевода / Ю.Р. Камалов, Е.Ю. Крыжановская, Е.Д. Любивый // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. №2. С. 55.
15. Кольман Я. Наглядная Биохимия / Кольман Я., Рем К.-Т. М.: Мир, 2000. 469 с.
16. Комов В.П. Биохимия: учебн. для вузов / В.П. Комов, В.Н. Шведова. М.: Дрофа, 2004. 640 с.
17. Кон Р. Ранняя диагностика болезней обмена веществ / Р. Кон, К. Рот. М.: Медицина, 1986. 637 с.
18. Лурье Ю.Э. Современные прогностические модели выживаемости пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени / Ю.Э. Лурье,

А.В. Метелин, А.Е. Кузнецова // Клин. и эксперимент. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2014. № 2. С.48-58.

19. Лучевая диагностика (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) заболеваний печени: Руководство для врачей / Под ред. Г.Е. Труфанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 264с.
20. Марри Р. Биохимия человека: в 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. М.: Мир, 2004. Т. 1. 381 с.
21. Марри Р. Биохимия человека: в 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. М.: Мир, 2004. Т. 2. 414 с.
22. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья / Пер. Г.Д. Шостка, В.Ю. Ряснянского, А.В. Квашина и др. ВОЗ: Женева, 2001. 342 с.
23. Мецлер Д. Биохимия: химические реакции в живой клетке: в 2 т. / Д. Мецлер. М.: МИР, 1980. Т. 2. 609 с.
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость детского населения России (0 – 14 лет) в 2013 году / Статистические материалы. 2014. Часть V. 144 с.
25. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость детского населения России (15 – 17 лет) в 2013 году / Статистические материалы. 2014. Часть IX. 146 с.
26. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации

и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость детского населения России (0 – 14 лет) в 2013 году / Статистические материалы. 2014. Часть VI. 144 с.

27. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость детского населения России (15 – 17 лет) в 2013 году. Статистические материалы. 2014. Часть X. 148 с.
28. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. М.: Медицина, 2006. 544с.
29. Николаев А.Я. Биологическая химия / А.Я. Николаев. М.: МИА, 2004. 568 с.
30. Павлов Ч.С. Возможность обратимости цирроза печени (клинические и патогенетические предпосылки) / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, М.С. Томкевич и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. № 1. С. 20-29.
31. Пат. 2393775 Российская Федерация. МПК A61B10/00, G01N33/68. Способ дифференциальной диагностики морфофункциональных нарушений гепатобилиарной системы у новорожденных и детей раннего возраста из группы перинатального риска / С.Б. Бережанская и др.; заявитель и правообладатель ФГУ РНИИАП ФА ВМП. № 2009118191/14, заявл. 12.05.2009, опубл. 10.07.2010 // Бюл. 2010. № 19. 10 с.
32. Пахомовская Н.Л. Аутоиммунный гепатит у детей / Н.Л. Пахомовская, А.С. Потапов, Г.В. Волынец, Е.Л. Туманова. Москва: Форте принт, 2013. 36 с.
33. Потапов А.С. Динамика смертности детей вследствие болезней печени в Российской Федерации / А.С. Потапов, Г.В. Волынец, А.Г. Ильин, С.Р.

Конова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация детей с ограниченными возможностями. 2011. № 3-4. С. 49-54.

34. Пруткина Е.В. Возможность анаприлинового теста как метода оценки детоксикационной функции печени / Е.В. Пруткина, А.А. Дутов, Н.Н. Цыбиков // Сибирский медицинский журнал. 2007. Т. 70. № 3. С.44-47.

35. Рачковский М.И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии: автореф. дисс. … д-ра мед. наук: шифр спец. 14.00.05 / Сиб. гос. мед. ун-т. Томск, 2009. 39с.

36. Рубахова Н.Н. Оценка функционального состояния печени и почек у женщин, перенесших поздний гестоз / Медицинский журнал. 2009. №2. С.105-108

37. Северин Е.С. Биохимия: учебник для вузов / Е.С. Северин. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 784 с.

38. Соловьева Н.В. Нарушения функций печени и микробиоценоза толстой кишки при хронических вирусных гепатитах / Н.В. Соловьева, О.В. Лебедева, Т.А. Бажукова и др. // Инфекционные болезни. 2009. № 2. С.13-16.

39. Сурков А.Н. Гистопатологические изменения печени при болезни Вильсона у детей / А.Н. Сурков, А.С. Потапов, Е.Л. Туманова, Т.С. Четкина, В.М. Сенякович // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы Четырнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». М. 2009. Т. 19. №1. Приложение №33. С. 69.

40. Сурков А.Н. Частота развития цирроза у детей в исходе хронических болезней печени различной этиологии / А.Н. Сурков, А.С. Потапов, Е.Л. Туманова, Т.С. Четкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 20 (1). Приложение №35. С. 16.

41. Федосьина Е.А. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени / Е.А. Федосьина, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т.22. №5. С.46-55.

42. Фомин В.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике / В.В. Фомин, Л.В. Козловская // Consilium-medicum. 2003. № 5(5). С 247–250.
43. Четкина Т.С. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз: автореф. дис. … канд. мед. наук: шифр спец. 14.01.08 / Научный центр здоровья детей, Научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова. М., 2004. 24с.
44. Шавров А.А. Изменения верхнего отдела пищеварительного тракта при хронических болезнях печени и портальной гипертензии у детей: дисс. … д-ра. мед. наук: шифр спец. М., 1998. 293с.
45. Шавров А.А. Клиника, диагностика и хирургическое лечение детей с портальной гипертензией / А.А. Шавров, В.М. Сенякович, А.Е. Александров, А.Ф. Леонтьев // Педиатрия. 1999. № 2. С. 19-21
46. Шавров А.А. Изменения верхних отделов пищеварительного тракта при хронических заболеваниях печени и портальной гипертензии / А.А. Шавров, С.Т. Пелих, С.А. Клочков // Педиатрия. 1999. №2. С. 26.
47. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления / О.П. Шевченко // Лаборатория. 1996. №1. С. 3–6.
48. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук. / Ш. Шерлок, Д. Дули. Москва: Геотар Медицина, 1999. 864с.
49. Шифф Ю.Р. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Меддрей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 592с.
50. Шифф Ю.Р. Болезни печени по Шиффу. Введение в гепатологию. / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 704с.
51. Шмидт Г. Ультразвуковая диагностика: практическое руководство / Г. Шмидт. М.: МЕДПРЕСС-ИНФОРМ, 2009. 560с.

52. Ющук Н.Д. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С / Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, Н.Х. Сафиуллина и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. № 1. С. 9-16.
53. Якушенко С. М. Клиническая значимость морфологических индексов при хронических болезнях печени у детей: автореф. дис. …канд. мед. наук: шифр спец. 14.00.09 / Научный центр здоровья детей. М., 2005; 25 с.
54. Abo T. Usefulness of intraoperative diagnosis of hepatic tumors located at the liver surface and hepatic segmental visualization using indocyanine green-photodynamic eye imaging / T. Abo, A. Nanashima, S. Tobinaga, S. Hidaka, N. Taura, K. Takagi, J. Arai, H. Miyaaki, H. Shibata, T. Nagayasu // Eur. J. Surg. Oncol. 2015. Vol. 41(2). P. 257-264.
55. Adaletli I. Comparison of color Doppler US and CT portography in evaluating portal hypertension in children / I. Adaletli, S. Baris, G. Gulsen, S. Kurugoglu, F. Kantarci, I. Mihmanli, O.F. Senyuz // South. Med. J. 2012. Vol. 105(1). P. 6-10.
56. Al-Hamoudi W.K. Severe autoimmune hepatitis triggered by varicella zoster infection / W.K. Al-Hamoudi // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15(8). P.1004-1006.
57. Asrani S.K. Underestimation of liver-related mortality in the United States / S.K. Asrani, J.J. Larson, B. Yawn, T.M. Therneau, W.R. Kim // Gastroenterology. 2013. Vol. 145 (2). P. 375-382.
58. Bairoch A. The ENZYME database in 2000 / A. Bairoch // Nucleic Acids Res. 2000. Vol. 28. P. 304–305.
59. Boll D.T. Diffuse liver disease: strategies for hepatic CT and MR imaging / D.T. Boll, E.M. Merkle // Radiographics. 2009. Vol. 29(6). P. 1591-614.
60. Bosch J. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension / J. Bosch, J.C. Garcia-Pagan // J. Hepatol. 2000. Vol. 32 (№1, Supp. l). P. 141-156.

61. Busuttil R.W. Transplantation of the Liver / R.W. Busuttil, G.B. Klintmalm. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2015. 1520p.
62. Castaneda L. The International Classification of Functioning, Disability and Health: a systematic review of observational studies / L. Castaneda, A. Bergmann, L. Bahia // Rev. Bras. Epidemiol. 2014. Vol. 17(2). P. 437-51.
63. Celebi N. Comparison of lidocaine metabolism for different anesthesia techniques in rabbits with liver disease / N. Celebi, M. Muglalı, A. Aksoy, G. Yarım, M. Yarım, D. Guvenc // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. 2013. Vol. 116(1): e23-6.
64. Child C.G. Surgery and portal hypertension / C.G. Child, J.G. Turcotte // Major Probl. Clin. Surg. 1964. Vol.1. P. 1-85.
65. Cholongitas E. Systematic review: The model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? / E. Cholongitas, G.V. Papatheodoridis, M. Vangeli, N. Terreni, D. Patch, A.K. Burroughs // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22 (11-12). P. 1079-1089.
66. D'Amico G. Natural history of compensated cirrhosis and varices / G. D'Amico // Complications of cirrhosis: pathogenesis, consequences and therapy. American Association for the Study of Liver Diseases, 2001. P. 118–123.
67. D'Amico G. Prognostic indicators in cirrhosis / D'Amico G., G. Garcia-Tsao, J.G. Abraldes, E. Christensen, P. Gine's, W.R. Kim et al. Portal Hypertension IV: Proceedings of the Fourth: Baveno International Consensus Workshop. Wiley-Blackwell, 2005. P. 53–103.
68. Dehghani S.M. Comparison of Child-Turcotte-Pugh and pediatric end-stage liver disease scoring systems to predict morbidity and mortality of children awaiting liver transplantation / S.M. Dehghani, S. Gholami, A. Bahador, M. Haghighat, M.H. Imanieh, S. Nikeghbalian, H. Salahi, H.R. Davari, D.

Mehrabani, S.A. Malek-Hosseini // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39(10). P. 3175-3177.

69. Demir N. A. Evaluation of the relation between hepatic fibrosis and basic laboratory parameters in patients with chronic hepatitis B fibrosis and basic laboratory parameters / N.A. Demir, S. Kolgelier, S. Ozcimen, G. Gungor, S. Sumer, S.L. Demir et al. // Hepat. Mon. 2014. Vol. 14(4): e16975.
70. Desmet V.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.J. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle, M. Manns, P.J. Scheuer // Hepatology. 1994. Vol. 19. P. 1513–1520.
71. Dzekova-Vidimliski P. Ultrasound predictors of compensated liver cirrhosis in hemodialysis patients with hepatitis C / P. Dzekova-Vidimliski, S. Dzikova, G. Selim, S. Gelev, L. Trajceska, V. Pushevski, A. Sikole // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2013. Vol. 24(1). P. 30-35.
72. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection / European Association for Study of Liver // J. Hepatol. 2014. Vol. 60 (2). P. 392-420.
73. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease / European Association for Study of Liver // J. Hepatol. 2012. Vol. 56(3). P. 671-85.
74. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases / European Association for the Study of the Liver // J Hepatol. 2009. Vol. 51(2). P. 237-267.
75. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. 2012. Vol. 57. P. 167–185.
76. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014 / European Association for the Study of the Liver // J. Hepatol. 2014. Vol. 61(2). P. 373-395.
77. European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency / American

Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 168(7). P. 818-900.

78. Esteban J.I. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe / J.I. Esteban, S. Sauleda, J. Quer // J. Hepatol. 2008. Vol. 48. P. 148–162.

79. Faria S.C. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art / S.C. Faria, K. Ganesan, I. Mwangi, M. Shiehmorteza , B. Viamonte , S. Mazhar, M. Peterson , Y. Kono , C. Santillan , G. Casola , C.B. Sirlin // Radiographics. 2009. Vol. 29. P. 1615–1635.

80. Fazakas J. Evaluation of liver function for hepatic resection / J. Fazakas, T. Mandii, G. Ther, M. Arkossy , S. Pap , B. Fule , E. Nemeth , S. Toth , J. Jaray // Transplant. Proc. 2006. Vol. 38 (3). P. 798-800.

81. Franchis R. Updating consensus in portal hepertension: report of the Baveno III consensus workschop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension / R. Franchis // J. Hepatology. 2000. Vol. 33. P. 846-852.

82. Fraquelli M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease / M. Fraquelli, C. Rigamonti, G. Casazza, D. Conte, M.F. Donato, G. Ronchi, M. Colombo // Gut. 2007. Vol. 56. P. 968–973.

83. Freeman R.B. Excellent liver transplant survival rates under the MELD / PELD system / R.B. Freeman, A. Harper, E.B. Edwards // Transplant. Proc. 2005. Vol. 37(2). P. 585-8.

84. Fu L. Galactose Targeted pH-Responsive Copolymer Conjugated with Near Infrared Fluorescence Probe for Imaging of Intelligent Drug Delivery / L. Fu, C. Sun, L. Yan // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015. Vol. 7(3). P. 2104-2015.

85. Gandhi P.K. Developing item banks for measuring pediatric generic health-related quality of life: an application of theinternational classification of

functioning, disability and health for children and youth and item response theory / P.K. Gandhi, L.A. Thompson, S.Y. Tuli, D.A. Revicki, E. Shenkman, I.C. Huang // PLOS One. 2014. Vol. 9(9): e107771.

86. Giannini E.G. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians / E.G. Giannini, R. Testa, V. Savarino // CMAJ. 2005 Vol. 172(3). P. 367-379.
87. Gines P. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors / P. Gines, E. Quintero, V. Arroyo, J. Teres, M. Bruguera, A. Rimola et al. // Hepatology. 1987. Vol. 7. P. 122–128.
88. Goldstein N.S. Histologic spectrum of cryptogenic chronic liver disease and comparison with chronic autoimmune and chronic type C hepatitis / N.S. Goldstein, V.P. Kodali, S.C. Gordon // Am. J. Clin. Pathol. 1995. Vol. 104(5). P. 567-73.
89. Goyal N. Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound / N. Goyal, N. Jain, V. Rachapalli et al. // Clin Radiol. 2009. Vol. 64. P. 1056–1066.
90. Grady J.G. Glycogen storage disease, comprehensive clinical hepatology / J.G. Grady, J.R. Lake, P.D. Howdle // Gastrointest. Liver Dis. 2000. Vol. 715. P. 122–128.
91. Guechot J. AST/ALT ratio is not an index of liver fibrosis in chronic hepatitis C when aminotransferase activities are determinate according to the international recommendations / J. Guechot, R.C. Boisson, J.P. Zarski, N. Sturm, P. Cales, E. Lasnier, ANRS HCEP 23 Fibrostar Group // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2013. Vol. 37(5). P. 467-72.
92. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2004. Vol. 39. P. 115–128.

93. Gunay-Aygun M. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first national institutes of health / office of rare diseases conference / M. Gunay-Aygun, E.D. Avner, R.L. Bacallo, P.L. Choyke, J.T. Flynn, G.G. Germino, L. Guay-Woodford, P. Harris, T. Heller, J. Ingelfinger, F. Kaskel, R. Kleta, N.F. LaRusso et al. // J. Pediatr. 2006. Vol. 149(2). P. 159–164.

94. Halldorson J.B. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching / J.B. Halldorson, R. Bakthavatsalam, O. Fix // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9 (2). P. 318-326.

95. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases / American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver // J. Hepatol. 2014. Vol. 61(3). P. 642-659.

96. Hou Y.C. Long-term and short-term effects of hemodialysis on liver function evaluated using the galactose single-point test / Y.C. Hou, W.C. Liu, M.T. Liao, K.C. Lu, L. Lo, H.C. Pan, C.C. Wu, O.Y. Hu, H.S. Tang // Scientific World Journal. 2014. e260939.

97. Huang H.C. Major adverse events, pretransplant assessment and outcome prediction / H.C. Huang, F.Y. Lee, T.I. Huo // J. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 24 (11). P. 1716-1724.

98. Huo T.I. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? / T.I. Huo, H.C. Lin, S.D. Lee // J. Chin. Med. Assoc. 2006. Vol. 69 (5). P. 193-198.

99. Hussain S.M. Cirrhosis and lesion characterization at MR imaging / S.M. Hussain, C. Reinhold, D.G. Mitchell // Radiographics. 2009. Vol. 29. P. 1637–1652.

100. Ikegami T. D-MELD as a predictor of early graft mortality in adult-to-adult living-donor liver transplantation / T. Ikegami, D. Imai, H. Wang, T.

Yoshizumi, Y.I. Yamashita, M. Ninomiya, T. Iguchi, Y. Bekki, K. Shirabe, Y. Maehara // Transplantation. 2014. Vol. 97 (4). P. 457-462.

101. Iorio R. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience / R. Iorio, A. Giannattasio, A. Sepe, L.M. Terracciano, R. Vecchione, A. Vegnente // Clin. Infect. Dis. 2005. Vol. 41(10). P. 1431-1437.

102. Kamath P.S. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease / P.S. Kamath, R.H. Wiesner, M. Malinchoc, W. Kremers, T.M. Therneau, C.L. Kosberg, G. D'Amico, E.R. Dickson, W.R. Kim // Hepatology. 2001. Vol. 33. P. 464–470.

103. Kelly D.A. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation / D.A. Kelly, J.C. Bucuvalas, E.M. Alonso, S.J. Karpen, U. Allen, M. Green, D. Farmer, E. Shemesh, R.A. McDonald, American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation // Liver Transpl. 2013. Vol. 19(8). P. 798-825.

104. Kelly D.A. Managing liver failure / D.A. Kelly // Postgrad. Med. J. 2002. Vol. 78(925). P. 660-667.

105. Kishnani P.S. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics / P.S. Kishnani, S.L. Austin, J.E. Abdenur, P. Arn, D.S. Bali, A. Boney, W.K. Chung, A.I. Dagli, D. Dale, D. Koeberl, M.J. Somers, S.B. Wechsler, D.A. Weinstein, J.I. Wolfsdorf, M.S. Watson // Genet. Med. 2014. Vol. 16(11). e1.

106. Kitano S. Sclerotherapy vs. esophageal transsection vs distal splenorenal shunt for the clinical management of esophageal varices in patients with Child class A and B liver function: a prospective randomized trial / S. Kitano, Y. Iso, M. Hashizume, H. Yamaga , N. Koyanagi , H. Wada,

T. Iwanaga, M. Ohta, K. Sugimachi // Hepatology. 1992. Vol. 15(1). P. 63-68.

107. Knodell R.G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black, T.S. Chen, R. Craig, N. Kaplowitz, T.W. Kiernan, J. Wollman // Hepatology. 1981. Vol. 1(5): P. 431-435.

108. Koj A. Metabolic studies of acute-phase proteins / Koj A. // Pathophysiology of plasma protein metabolism. N.-Y., London, 1984. P. 221–248.

109. Lee Y.H. A new Child-Turcotte-Pugh class 0 for patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact and ability to improve the current staging systems / Y.H. Lee, C.Y. Hsu, C.W. Chu, P.H. Liu, C.Y. Hsia, Y.H. Huang, C.W. Su, Y.Y. Chiou, H.C. Lin, T.I. Huo // PLoS. One. 2014. Vol. 9(6). e99115.

110. Lehmann C. Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock / C. Lehmann, K. Tymoorian, H. Wauer, D. Krausch, J. Birnbaum, W.J. Kox // Intensive Care Med. 2000. Vol. 26. P. 1557-1560.

111. Li C. The value of the baseline MELD scores, MELD-Na scores and iMELD scores in short-term prognosis in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure patients / C. Li, S. You, H. Liu, W. Liu, Z. Wan, G. Tang, S. Xin // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2014. Vol. 26(8). P. 539-543.

112. Li P. Hepatic pharmacokinetics of cationic drugs in a high-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis / P. Li, T.A. Robertson, C.A. Thorling, Q. Zhang, L.M. Fletcher, D.H. Crawford, M.S. Roberts // Drug Metab. Dispos. 2011. Vol. 39(4). P. 571-579.

113. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy / A.H. Lockwood // Metab. Brain Dis. 2004. Vol. 19. P. 345–349.

114. Mabrouk M. Clinical, biochemical and pathological profiles of 5464 Egyptian chronic hepatitis C-infected patients / M. Mabrouk, M. El-Raziky, N. Zayed, R. Salama, W. El-Akel, T. Awad et al. // Hepatogastroenterology. 2013. Vol. 60(127). P. 1731-1735.

115. Malinchoc M. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts / M. Malinchoc, P.S. Kamath, F.D. Gordon, C.J. Peine, J. Rank, P.C. ter Borg // Hepatology. 2000. Vol. 31. P. 864–871.

116. Manns M.P. Autoimmune liver disease / M.P. Manns // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2011. Vol. 25(6). P. 641-2.

117. Manns M.P. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis / M.P. Manns, A.J. Czaja, J.D. Gorham, E.L. Krawitt, G. Mieli-Vergani, D. Vergani, J.M. Vierling, American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. 2010. Vol. 51(6). P. 2193-2213.

118. Meng F. Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis Using Real-time Tissue Elastography and Transient Elastography (FibroScan) / F. Meng, Y. Zheng, Q. Zhang, X. Mu, X. Xu, H. Zhang, L. Ding // J. Ultrasound Med. 2015. Vol. 34(3). P. 403-10.

119. Menten R. Transient elastography in patients with cystic fibrosis / R. Menten, A. Leonard, P. Clapuyt et al. // Pediatr. Radiol. 2010. Vol. 40. P. 1231–1235.

120. Meucci P. A survey on feasibility of ICF-CY use to describe persisting difficulties in executing tasks and activities of children and adolescent with disability in Italy / P. Meucci, M. Leonardi, M. Sala, A. Martinuzzi, E. Russo, M. Buffoni, G. Fusaro, A. Raggi // Disabil. Health J. 2014. Vol. 7(4). P. 433-41.

121. Mouelhi L. Autoimmune hepatitis type 1 triggered by cytomegalovirus infection. One rare case report / L. Mouelhi, R. Debbeche, M. Salem, S.

Bouzaidi, H. Mekki, F. Houissa et al. // Tunis. Med. 2010. Vol. 88(9). P. 674-677.

122. Munir S. Hepatitis C treatment: current and future perspectives / S. Munir, S. Saleem, M. Idrees, A. Tariq, S. Butt, B. Rauff, A. Hussain, S. Badar, M. Naudhani, Z. Fatima, M. Ali, L. Ali, M Akram., M. Aftab, B. Khubaib, Z. Awan // Virol. J. 2010. Vol. 7. P. 296.

123. Murphy S.L. Deaths: Final data for 2010 / S.L. Murphy, J.Q. Xu, K.D. Kochanek // National vital statistics reports. 2013. Vol. 61(4). P. 1-117.

124. Myers R.P. Revision of MELD to include serum albumin improves prediction of mortality on the liver transplant waiting list / R.P. Myers, A.A. Shaheen, P. Faris A.I. Aspinall , K.W. Burak // PLoS One. 2013. Vol. 8(1). e51926.

125. Nievelstein R.A.J. Hepatobiliary and pancreatic imaging in children - techniques and an overview of non-neoplastic disease entities / R.A.J. Nievelstein, S.G.F. Robben, J.G. Blickman // Pediatr. Radiol. 2011. Vol. 41(1). P. 55–75.

126. Paquet KJ. Endoscopic paravariceal injection sclerotherapy of the esophagus-indications, technique, complications: results of a period of 14 years / K.J. Paquet // Gastrointest. Endosc. 1983. Vol. 29(4). P. 310-315.

127. Peyrin-Biroulet L. Disability in inflammatory bowel diseases: developing ICF Core Sets for patients with inflammatory bowel diseases based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health / L. Peyrin-Biroulet, A. Cieza, W.J. Sandborn, N. Kostanjsek, M.A. Kamm, T. Hibi, M. Lemann, G. Stucki, J.F. Colombel // Inflamm. Bowel Dis. 2010. Vol. 16(1). P. 15-22.

128. Pijls K.E. Critical appraisal of 13C breath tests for microsomal liver function: aminopyrine revisited / K.E. Pijls, H. de Vries, S. Nikkessen, A. Bast, W.K. Wodzig, G.H. Koek // Liver Int. 2014. Vol. 34(4). P. 487-494.

129. Piwowarska J. Liquid chromatographic method for the determination of lidocaine and monoethylglycine xylidide in human serum containing various concentrations of bilirubin for the assessment of liver function / J. Piwowarska, J. Kuczyñska, J. Pachecka // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2004. Vol. 805(1). P. 1-5.

130. Pugh R.N. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices / R.N. Pugh, I.M. Murray-Lyon, J.L. Dawson, M.C. Pietroni, R. Williams // Br. J. Surg. 1973. Vol. 60(8). P. 646-649.

131. Rahimi-Dehkordi N. Model for End stage Liver Disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores: Ability to predict mortality and removal from liver transplantation waiting list due to poor medical conditions / N. Rahimi-Dehkordi, K. Nourijelyani, M. Nasiri-Tousi, R. Ghodssi-Ghassemabadi, F. Azmoudeh-Ardalan, S. Nedjat // Arch. Iran. Med. 2014. Vol. 17(2). P. 118-21.

132. Rajanayagam J. Pediatric acute liver failure: etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores / J. Rajanayagam, D. Coman, D. Cartwright, P.J. Lewindon // Pediatr. Transplant. 2013. Vol. 17(4). P. 362-368.

133. Raszeja-Wyszomirska J. Assessment of a Modified Child-Pugh-Turcotte Score to Predict Early Mortality After Liver Transplantation / J. Raszeja-Wyszomirska, M.P. Wasilewicz, E. Wunsch, B. Szymanik, K. Jarosz, M. Wojcicki , P. Milkiewicz // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41. P. 3114-3116.

134. Ripoll C. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis / C. Ripoll, R. Groszmann, G. Garcia-Tsao, N. Grace, A. Burroughs, R. Planas, A. Escorsell, J.C. Garcia-Pagan, R. Makuch, D. Patch, D.S. Matloff, J. Bosch, Portal Hypertension Collaborative Group // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. P. 481-488.

135. Rubin R.A., Lichtenstein G.R. Hepatic scintigraphy in the evaluation of solitary solid liver masses / R.A. Rubin, G.R. Lichtenstein // J. Nucl. Med. 1993. Vol. 34(4). P. 697-705.

136. Runyon B.A. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012 / B.A. Runyon, AASLD // Hepatology. 2013. Vol. 57(4). P. 1651-1653.

137. Samonakis D.N. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study / D.N. Samonakis, M. Koulentaki, C. Coucoutsi, A. Augoustaki, C. Baritaki, E. Digenakis, N. Papiamonis, M. Fragaki, E. Matrella, M. Tzardi, E.A. Kouroumalis // World J. Hepatol. 2014. Vol. 6(7). P. 504-512.

138. Sandrin L. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph, S. Yon, C. Fournier, F. Mal et al. // Ultrasound Med. Biol. 2003. Vol. 29. P. 1705–1713.

139. Saunders J.B. 20-year prospective study of cirrhosis / J.B. Saunders, J.R. Walters, A.P. Davies, A.A. Paton // Br. Med. J. 1981. Vol. 282. P. 263–266.

140. Schutte K., Seidensticker R., Milbradt O., Bornschein J., Kandulski A., Pech M., Kropf S., Ricke J., Malfertheiner P. Assessment and monitoring of liver function by 13C-aminopyrine breath test after selective transarterial chemoembolisation of hepatocellular carcinoma / Schütte K., Seidensticker R., Milbradt O., Bornschein J., Kandulski A., Pech M., Kropf S., Ricke J., Malfertheiner P. // Z. Gastroenterol. 2015. Vol. 53(1). P. 21-27.

141. Shi Y. Prior Decompensation is associated with Delayed Mortality in Patients with Acute-on-chronic Liver Failure / Y. Shi, M. Zheng, Y. Ying, W. Wu, Q. Yang, Y. Wu, H. Yan // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014 doi: 10.1111/jgh.12787.

142. Sieders E. Prognostic factors for long-term actual patient survival after orthotopic liver transplantation in children / E. Sieders, P.M. Peeters, E.M. TenVergert, K.P. de Jong, R.J. Porte, J.H. Zwaveling, C.M. Bijleveld, M.J. Slooff // Transplantation. 2000. Vol. 70(10). P. 1448-1453.

143. Singal A.K. Recent Trends in the epidemiology of alcoholic liver disease / A.K. Singal, B.S. Anand // Clin. Liver Dis. 2013. Vol. 2. Issue 2. P. 53-56.

144. Sivanathan V. Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre / V. Sivanathan, J.M. Kittner, M.F. Sprinzl, A. Weinmann, S. Koch, J. Wiltink, M. Nguyen-Tat, J.U. Marquardt, M.A. Worns, T. Zimmermann, H. Lang, P.R. Galle, J.M. Schattenberg // Dtsch. Med. Wochenschr. 2014. Vol. 139(36). P. 1758-1762.

145. Soehendra N. Therapeutic Endoscopy. Color Atlas of Operative Techniques for the Gastrointestinal Tract / N. Soehendra, K. Binmoeller, H. Seifert, H.W. Schreiber. Stuttgart, New York: Thieme, 2005. 218p.

146. Squires J.E. 50 years ago in the Journal of Pediatrics: needle biopsy of the liver in infants and children / J.E. Squires // J. Pediatr. 2014. Vol. 2. 165(2). P. 299.

147. Squires R.H. 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 / R.H. Squires, V. Ng, R. Romero, U. Ekong, W. Hardikar, S. Emre, G.V. Mazariegos // Hepatology. 2014. Vol. 60(1). P. 362-398.

148. Suk K.T. Comparison of hepatic venous pressure gradient and two models of end-stage liver disease for predicting the survival in patients with decompensated liver cirrhosis / K.T. Suk, C.H. Kim, S.H. Park, H.T. Sung, J.Y. Choi, K.H. Han, S.H. Hong, D.Y. Kim, J.H. Yoon, Y.S. Kim, G.H. Baik, J.B. Kim, D.J. Kim // J. Clin. Gastroenterol. 2012. Vol. 46(10). P. 880-886.

149. Suk K.T. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease / K.T. Suk // Clin. Mol. Hepatol. 2014. Vol. 20. P.6-14.

150. Sung H. Lee. Comparison of the Model for End-stage Liver Disease and hepatic venous pressure gradient for predicting survival in patients with decompensated Liver cirrhosis / Sung H. Lee, S.H. Park, G.W. Kim, W.J. Lee, W.K. Hong, M.S. Ryu, K.T. Park, M.Y. Lee, C.W. Lee, J.H. Kim, Y.M. Kim, S.J. Kim, G.H. Baik, J.B. Kim, D.J. Kim // Korean J. Hepatol. 2009. Vol. 15. P.350-356.

151. Tarantino G. Could quantitative liver function tests gain wide acceptance among hepatologists? / G. Tarantino // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15(28). P. 3457-3461.

152. Taylor K.J.W. Ultrasound and CT Scanning of the Liver / K.J.W. Taylor, D. Sullivan, J. Simeone, A.T. Rosenfield // Yale J. Biol. Med. 1977. Vol. 50(5). P. 437–455.

153. Thein H.H. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a metaanalysis and meta-regression / H.H. Thein, Q. Yi, G.J. Dore, M.D. Krahn // Hepatology. 2008. Vol. 48. P. 418–431.

154. Theocharidou E. The Royal Free Hospital score: a calibrated prognostic model for patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. Comparison with current models and CLIF-SOFA score / E. Theocharidou, G. Pieri, A.O. Mohammad, M. Cheung, E. Cholongitas, B. Agarwal, A.K. Burroughs // Am. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 109(4). P. 554-562.

155. Tribonias G. Liver function breath tests for differentiation of steatohepatitis from simple fatty liver in patients with nonalcoholic Fatty liver disease / G. Tribonias, E. Margariti, D. Tiniakos, D. Pectasides, G.V. Papatheodoridis // J. Clin. Gastroenterol. 2014. Vol. 48(1). P. 59-65.

156. Vergniol J. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C / J. Vergniol, J. Boursier,

C. Coutzac, S. Bertrais, J. Foucher, C. Angel, F. Chermak, I.F. Hubert, W. Merrouche, F. Oberti, V. de Ledinghen, P. Cales // Hepatology. 2014. Vol. 60(1). P. 65-76.

157. Verma V. Correlation of aspartate aminotransferase / platelet ratio index with hepatic venous pressure gradient in cirrhosis / V. Verma, S.K. Sarin, P. Sharma, A. Kumar // United European Gastroenterol. J. 2014. Vol. 2(3). P. 226-231.

158. WHO Family of International Classifications Network Annual Meeting 2010. October 16 – 22, 2010 [Electronic resource]. World Health Organization [Official website]. 2010. URL: http: //www.who.int/ classifications/ network/ WHOFIC2010_ExecutiveSummary_FIN.pdf (accessed: 09.01.2015).

159. Wiesner R.H. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation / R.H. Wiesner, S.V. McDiarmid, P.S. Kamath, E.B Edwards., M. Malinchoc, W.K. Kremers, R.A.F. Krom, W.R. Kim // Liver Transplant. 2001. Vol. 7. P. 567-580.

160. Wolberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure / A.S. Wolberg // Blood Rev. 2007. Vol. 21(3). P. 131–142.

161. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: Child and youth version. Geneva: World Health Organization; 2007. 299p.

162. Yan H. A novel integrated Model for End-Stage Liver Disease model predicts short-term prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients / H. Yan, W. Wu, Y. Yang, Y. Wu, Q. Yang, Y. Shi // Hepatol. Res. 2014. doi: 10.1111/hepr.12362.

163. Ye J.L. Changes of ammonia levels in patients with acute on chronic liver failure treated by plasma exchange / J.L. Ye, B. Ye, J.X. Lv, W.L. Mao, B. Gu // Hepatogastroenterology. 2014. Vol. 61(129). P. 141-145.

164. Yoon Y.-H., Yi H.-Y. Liver Cirrhosis Mortality in the United States 1970-2007 / Arlington: National Institute on Alcohol and Alcoholism, 2010. 50p.

165. Zaborske J.M. Selective control of amino acid metabolism by the GCN2 eIF2 kinase pathway in Saccharomyces cerevisiae / J.M. Zaborske, X. Wu, R.C. Wek, T. Pan // BMC Biochemistry. 2010. Vol. 11. P. 29.

166. Zhang C. Sorbitol dehydrogenase inhibitor protects the liver from ischemia/reperfusion-induced injury via elevated glycolytic flux and enhanced sirtuin 1 activity / C. Zhang, X. Li, Q. Liu // Mol. Med. Rep. 2015. Vol. 11(1). P. 283-8.

167. Zheng R.Q. Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: an ultrasonographic study / R.Q. Zheng, Q.H. Wang, M.D. Lu, S.B. Xie , J. Ren, Z.Z. Su , Y.K. Cai , J.L. Yao // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. P. 2484–2489.

168. Zhu J.A. Ultrasonography in predicting and screening liver cirrhosis in children: a preliminary study / J.A. Zhu, B. Hu // World J. Gastroenterol. 2003; Vol. 9. P. 2348–2349.