

Цирроз печени у детей

Л.А. Харитоновна, К.И. Григорьев

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

Liver cirrhosis in children

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цирроз печени у детей и подростков является следствием разнообразных хронических заболеваний печени, метаболических расстройств и генетических заболеваний. У детей грудного возраста цирроз печени чаще всего обусловлен атрезией желчевыводящих путей и генетико-метаболическими заболеваниями, тогда как у детей более старшего возраста, как правило, возникает в результате аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, дефицита альфа-1-антитрипсина и первичного склерозирующего холангита. Симптомы цирроза печени у детей и подростков малоспецифичны. У педиатрических пациентов первым признаком цирроза печени может быть низкая прибавка массы тела, слабость, потеря аппетита, субфебрилитет, а также более специфические признаки — переходящая желтуха, легкий кожный зуд, носовые кровотечения, тяжесть в правом подреберье, изменение плотности печени при пальпации, гипербилирубинемия, гиперферментемия и др. Осложнения цирроза печени у детей аналогичны тем, которые наблюдаются у взрослых пациентов, и включают желудочно-кишечное кровотечение, вызванное варикозным расширением вен пищевода, асцит и спонтанный бактериальный перитонит. В педиатрической практике особое внимание при циррозе печени следует уделять коррекции питания, поскольку у детей более высокие потребности в белке и микроэлементах для роста и развития. Лечение портальной гипертензии вследствие цирроза печени у детей и подростков основано на методах, разработанных для взрослых. В статье рассмотрены диагностические и дифференциально-диагностические аспекты терминальной стадии заболевания печени у детей. Терапевтическое ведение пациентов с циррозом печени и острой хронической печеночной недостаточностью основано на поддержке различных органных функций. Гемодиализ/плазмаферез могут служить у некоторых пациентов в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией печени. Рассмотрены показания к трансплантации печени и проблемы, возникающие после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: дети, цирроз, острая хроническая печеночная недостаточность, портальная гипертензия, диагностика.

Для цитирования: Харитоновна Л.А., Григорьев К.И. Цирроз печени у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 78–88. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-78-88

Liver cirrhosis in children and adolescents is a consequence of a variety of chronic liver diseases, metabolic disorders, and genetic diseases. In infants, cirrhosis is most often due to biliary atresia and genetic-metabolic diseases, while in older children it usually occurs as a result of autoimmune hepatitis, Wilson's disease, alpha-1 antitrypsin deficiency, and primary sclerosing cholangitis. Symptoms of cirrhosis in children and adolescents are not specific. In pediatric patients, the first sign of cirrhosis may more often be low weight gain, weakness, loss of appetite, low-grade fever, as well as more specific signs: transient jaundice, mild pruritus, epistaxis, heaviness in the right hypochondrium, changes in liver density on palpation, hyperbilirubinemia, hyperenzymemia, etc. Complications of pediatric cirrhosis are similar to those observed in adult patients and include gastrointestinal bleeding caused by esophageal varices, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. In pediatric practice, special attention should be paid to nutritional correction in liver cirrhosis since children have higher requirements for protein and micronutrients for growth and development. Treatment of cirrhosis-induced portal hypertension in children and adolescents is mainly based on methods developed for adults. The article deals with diagnostic and differential diagnostic aspects of the terminal stage of liver disease in children. The therapeutic management of patients with cirrhosis of the liver and acute renal failure is based on support of various organ functions. Hemodialysis/plasmapheresis may serve in some patients as an interim therapy before liver transplantation. The indications for liver transplantation and problems arising after surgery are considered.

Key words: children, cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, portal hypertension, nutrition.

For citation: Kharitonova L.A., Grigoriev K.I. Liver cirrhosis in children. Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(5): 78–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-78-88

Цирроз печени — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры органа с образованием узлов регенерации, развивающихся вследствие некроза гепатоцитов и нарушающих нормальную архитектуру

печени. Фиброз предшествует циррозу и имеет четкие морфологические характеристики, под которыми понимают очаговое разрастание соединительной ткани при различных поражениях печени: абсцессах, инфильтратах, гранулемах и др. Долгое время

© Харитоновна Л.А., Григорьев К.И., 2022

Адрес для корреспонденции: Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427
e-mail: luba2k@mail.ru

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного после дипломного образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1741-7246
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

считалось, что цирроз печени необратим и связан с ограниченной продолжительностью жизни. Однако в настоящее время это считается динамическим состоянием, которое можно при адекватном лечении повернуть вспять [1]. Успехи в диагностических и лечебных технологиях, особенно в хирургии трансплантации печени, внесли значительный вклад в судьбу таких больных. В настоящее время дети с диагнозом цирроза печени, установленным в первые годы жизни, получили возможность расти, развиваться и достигать зрелого возраста.

Заболевания печени — 7–8-я по значимости причина смерти, при этом доминирует цирроз. Если у нас есть данные о хронических заболеваниях печени у детей, то подтвержденные статистические данные о распространенности цирроза печени отсутствуют. Естественное течение цирроза печени у детей имеет тенденцию к бессимптомному клиническому течению, за которым следует дисфункция печени и портальная гипертензия. Риск смерти оценивается на основе альбуминемии, моделей PELD (The Pediatric End-stage Liver Disease, модель терминальной стадии заболевания печени у детей)/MELD (Model for End-stage Liver

Disease, модель конечной стадии заболевания печени) / шкалы Чайлд–Пью–Туркотта и индекса массы тела.

Многие хронические заболевания печени могут привести к циррозу печени у детей и подростков (табл. 1). Большинство случаев в клинической практике имеют сходную этиологию. У детей раннего возраста цирроз печени чаще всего обусловлен атрезией желчевыводящих путей и генетико-метаболическими заболеваниями, тогда как у детей более старшего возраста, как правило, возникает в результате аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона–Коновалова, дефицита альфа-1-антитрипсина и первичного склерозирующего холангита. Длительное парентеральное питание может вызвать несколько типов повреждения печени, которые могут прогрессировать до цирроза, особенно у пациентов с кишечной недостаточностью [2]. Единый этиологический фактор, вызывающий фиброз печени и цирроз печени у детей, не выявлен. В качестве этиологического фактора, по данным отечественных авторов, доминируют инфекционные агенты (вирусы гепатита В, С, D, G, CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*), а также аутоиммунные болезни печени, муковисцидоз, болезни обмена веществ и др. [3].

Таблица 1. Заболевания, потенцирующие развитие цирроза печени у детей*

Table 1. Diseases that potentiate the development of liver cirrhosis in children*

Ранний возраст	Дошкольный и школьный возраст
Билиарная непроходимость: билиарная атрезия кисты холедоха желчные камни стеноз желчных протоков	Аутоиммунный гепатит Аутоиммунные заболевания Болезнь Вильсона–Коновалова
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз Синдром Алажилля Дефицит FIC1 (ATP8B1) Дефицит BSEP (ABCB11) Дефицит MDR3 (ABCB4) Дефекты синтеза желчных кислот	Первичный склерозирующий холангит Синдром Бадда–Киари Веноокклюзионная болезнь
Наследственные генетико-метаболические заболевания: дефицит альфа-1-антитрипсина гликогеноз III и IV типа галактоземия фруктоземия тирозинемия I-го типа	Митохондриальные гепатопатии Муковисцидоз Поздняя кожная порфирия Гемохроматоз Болезнь Вольмана Болезнь Зеллвегера Неалкогольная жировая болезнь печени Лекарственное поражение печени: изониазид метотрексат передозировка витамина А полное парентеральное питание наркотики, алкоголь и токсины
Гепатотропные вирусные инфекции: исход хронического вирусного гепатита В/С в сочетании с Δ-инфекцией (чаще всего) гепатит Е неонатальный гепатит Инфекционные поражения печени иной этиологии — CMV-инфекция, токсоплазмоз, EBV-инфекция, <i>Toxoplasma gondii</i>)	Врожденная кардиопатия Хроническая сердечная (правожелудочковая) недостаточность Констриктивный перикардит

Примечание. * — для некоторых заболеваний возрастное деление носит относительный характер.

Течение цирроза печени у детей имеет особенности. При вирусном гепатите цирроз формируется от 3,3 до 5,9 года в зависимости от этиологии и момента инфицирования. Отметим, что цирроз печени при вирусных гепатитах у детей не является исходом хронического гепатита. При таких заболеваниях, как атрезия наружных желчевыводящих путей и аутоиммунный гепатит, цирроз печени также развивается достаточно быстро, в среднем 2,7 мес и 1 год соответственно от появления первых клинических симптомов. Наиболее часто декомпенсацию цирроза печени с развитием печеночной энцефалопатии, расширенной венозной сетью на животе и асцитом отмечают при болезни Вильсона—Коновалова и атрезии наружных желчевыводящих путей.

Классификация. Цирроз можно классифицировать несколькими способами на основе морфологических, гистологических, этиологических и клинических критериев. Поскольку цирроз — конечная стадия нескольких типов прогрессирующего заболевания печени, понимание этиологии часто имеет решающее значение. Несмотря на обширный список возможных причин, в 10–15% случаев этиологию цирроза печени определить не удастся. Состояние признается криптогенным. Криптогенный цирроз у детей может быть результатом последствий ряда метаболических синдромов, таких как митохондриальные гепатопатии, аутоиммунные заболевания, прогрессирования жировой болезни печени, различных интоксикаций, муковисцидоза или поражения сердечно-сосудистой системы.

По морфологическим признакам цирроз печени классифицируют:

а) макронодулярный (крупноузловой) — нерегулярно расположенные крупные узлы диаметром менее 5 см, разделенные различной ширины тяжами соединительной ткани;

б) микронодулярный (мелкоузловой) — регулярно расположенные мелкие узлы диаметром 1–3 мм, разделенные сетью рубцовой ткани;

в) микро-макронодулярный (смешанный) [4].

Морфологическая составляющая может быть применена в качестве диагноза, если есть возможность связать ее с причинным фактором. Например:

- билиарный вторичный цирроз печени, развившийся вследствие внутрипеченочной обструкции желчных ходов;

- метаболический цирроз печени, обусловленный генетически при идиопатическом гемохроматозе, гепатоцеребральной дистрофии, болезни Вильсона—Коновалова, врожденных дефектах и др.;

- вирусный В/С в сочетании с Δ -инфекцией цирроз печени.

Клиническая картина. Зависит от основной причины заболевания печени и от того, компенсированный или декомпенсированный процесс. В 40% случаев возможно бессимптомное течение вплоть

до момента развития печеночной недостаточности. При прогрессировании хронических заболеваний печени, таких как билиарная атрезия, диагноз становится предсказуем, поскольку это часть естественного течения патологического процесса. Кроме того, цирроз может существовать, когда диагностирован, например, аутоиммунный гепатит. У 44–80% детей с аутоиммунным гепатитом имеется цирроз печени [5].

Симптомы цирроза печени у детей и подростков аналогичны симптомам у взрослых. В начальной стадии цирроз печени протекает с минимальной симптоматикой: тяжесть в правом подреберье, увеличение печени, носовые кровотечения, переходящая субиктеричность склер и кожи, легкий кожный зуд, субфебрилитет. Заболевание может проявляться неспецифическими симптомами, такими как анорексия, утомляемость, мышечная слабость, тошнота и рвота. Часто ранним симптомом цирроза печени служит плохая прибавка массы тела. Боли в животе обычно вызваны гастритом или гастродуоденитом, функциональными дисфункциями желчного пузыря. Печень может быть нормальной или уменьшенной в размерах, твердой консистенции, покрытой участками узловатой ткани.

В стадии выраженных клинических проявлений все перечисленные симптомы прогрессируют, дополнительно появляются желудочно-кишечные расстройства, иногда кровавая рвота, анемия, упорный метеоризм, видимое кровообращение в брюшной полости, пальмарная эритема, телеангиэктазии в виде «звездочек» и «паучков», локализующиеся в области лица и плечевого пояса, лихорадка и др. Характерно наличие асцита, которое имитирует «вздутие» живота. Появление асцита, особенно у детей младшего возраста с терминальной стадией цирроза печени, обычно связывают с грозным прогнозом. Коллатеральные сосуды, наблюдаемые на животе, развиваются при портальной гипертензии. Выделяется ряд типичных синдромов: печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, отечно-асцитический, геморрагический и др. В конечной стадии болезни печень может уменьшаться, а селезенка — увеличиваться (гепатолиенальный синдром с явлениями гиперспленизма или без них) [6].

Классический признак хронического заболевания печени — зуд, который может быть настолько сильным, что влияет на качество жизни, как в случае прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа или синдрома Алажилля. Некоторые эндокринные аномалии также могут быть вызваны отсутствием гормональной конъюгации или изменениями в метаболизме гормонов, например остеодистрофия печени, которая может привести к переломам, рахит из-за дефицита витамина D и аномалии позвоночника [7].

Переход от компенсированного бессимптомного цирроза печени к декомпенсированному варианту происходит со скоростью 5–7% в год. При декомпенсации цирроз становится системным заболеванием с полиорганной/системной дезорганизацией. Декомпенсация — это также прогностический водораздел, поскольку медиана выживаемости снижается с 12 лет при компенсированном циррозе до примерно 2 лет при декомпенсированном циррозе [8].

Декомпенсированный цирроз характеризует каскад прогрессирующих осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения, асцит и печеночная энцефалопатия. На этой стадии больные становятся крайне восприимчивы к бактериальным инфекциям из-за комбинированной иммунной дисфункции, которая включает нарушения как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Высока вероятность развития *острой хронической печеночной недостаточности* (ОХПН/ACLF, *acute-on-chronic liver failure*) с высоким риском летального исхода. Этот термин определяет резкое и опасное для жизни ухудшение клинического состояния у пациентов с циррозом или хроническим заболеванием печени. Патофизиология острой хронической печеночной недостаточности тесно связана с интенсивным системным воспалением, поддерживаемым циркулирующими молекулярными паттернами, связанными с патогенными микроорганизмами или повреждением. Как результат тканевой гипоперфузии, прямого иммуопосредованного повреждения и дисфункции митохондрий развивается органная недостаточность. Кроме того, клинические проявления декомпенсированного цирроза обычно рассматриваются как следствие гемодинамических нарушений и гипердинамического циркуляторного синдрома, который в основном возникает в малом круге кровообращения и которому приписывается расширение периферических артерий.

Глобальные ассоциации по изучению заболеваний печени — Азиатско-Тихоокеанская, Европейская и Американская — предложили ряд определений и диагностических критериев синдрома. Основные разногласия касаются типа острого инсульта (печеночного или внепеченочного), стадии основного заболевания печени (цирроз или хронический гепатит) и сопутствующей внепеченочной недостаточности органов, которые следует учитывать при определении острой хронической печеночной недостаточности [9]. Разнообразие методических подходов привели скорее к затруднению понимания проблемы, чем к ее решению. Например, APASL (Азиатско-Тихоокеанская) подразумевает под острой хронической печеночной недостаточностью обострение хронической печеночной недостаточности, которое может развиваться в отсутствие диагностированного цирроза печени, а EASL/AASLD (Европейская/Американская) — только обострение хронической

печеночной недостаточности на фоне компенсированного или декомпенсированного цирроза. Проводятся сравнительные исследования. Например, при учете 30-дневной безтрансплантационной смертности показано, что критерии EASL-CLIF обладают большей чувствительностью для выявления острой хронической печеночной недостаточности, чем критерии NACSELD, и имеют лучшую способность прогнозировать общую и краткосрочную смертность; под наблюдением находились более 10 тыс. пациентов [10]. Необходим более детальный анализ острой хронической печеночной недостаточности, в том числе применительно к детской практике.

С целью клинической оценки тяжести цирроза печени используют шкалу Чайлд–Пью–Туркотта в баллах, в которой, помимо лабораторных показателей (билирубин, снижение уровня альбумина, удлинение протромбинового времени), учитывают наличие асцита и печеночной энцефалопатии. Оценивают 5 признаков по 3-балльной системе, при этом чем выше оценка в баллах, тем тяжелее состояние.

Вспомним об анамнезе. Для первичной диагностики хронических заболеваний печени/цирроза изучению анамнеза ребенка придается особое значение. Осуществляют сбор сведений не только о наличии предшествующего заболевания печени и его динамики, но также и о неонатальных интеркуррентных состояниях, таких как холестаз, инфекции, хирургические вмешательства и длительное парентеральное питание. Нужна информация о переливаниях крови или плазмы, применении лекарственных препаратов. Собирают анамнез с учетом тех заболеваний, который могут вызывать цирроз печени.

Исследуют источник, откуда направлен больной ребенок, поскольку знание региональной распространенности определенных заболеваний может облегчить поиск этиологии цирроза печени. Всегда уточняется материнская история системных заболеваний, таких как гепатит В или С. У подростков уточняют наличие татуировок или пирсинга из-за их связи с инфекцией вирусом гепатита С. У пациентов с воспалительным заболеванием кишечника исключают склерозирующий холангит и/или аутоиммунный гепатит. При изучении анамнеза детей старшего возраста важно выяснить семейный анамнез нервно-психических заболеваний и/или гемолитической анемии. Семейный анамнез таких состояний может вызвать подозрение на болезнь Вильсона–Коновалова, которым чаще страдают дети старше 5 лет [11]. «Светлая» мысль позволяет выйти на генетическое исследование мутаций в гене *ATP7B* с изучением соответствующих аллелей. Необходимо оценить кровное родство и семейные заболевания печени. Наличие в анамнезе желтухи у родственников может свидетельствовать о наличии прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. У детей с зудом, связанным с холестазом, и нормальным

уровнем гамма-глутамилтрансферазы следует рассматривать прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1-, 2- или 3-го типа после исключения других распространенных причин холестаза [12].

Недавно была идентифицирована «цирротическая кардиомиопатия» независимо от этиологии цирроза. Увеличение сердечного выброса из-за гипердинамического кровообращения — патофизиологический признак заболевания. Характерная особенность цирротической кардиомиопатии — диастолическая дисфункция с нарушением релаксации и наполнения желудочков. Повышенная жесткость стенки миокарда, вызванная гипертрофией миокарда, фиброзом и субэндотелиальным отеком впоследствии приводит к высокому давлению при наполнении левого желудочка и левого предсердия. Трансплантация печени признана единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени и сопутствующей сердечной недостаточностью [13]. У некоторых пациентов также могут быть структурные аномалии сердца, особенно при билиарной атрезии, синдроме Алажилля, нарушениях накопления гликогена и митохондриальных заболеваниях.

Диагностика. Лабораторное исследование больных с циррозом или подозрением на цирроз печени должно быть комплексным и направлено на выявление как инфекционных, так и генетико-метаболических причин заболевания. Первичным методом обследования печени, независимо от этиологии цирроза, практически всегда служит ультразвуковое исследование, при котором выявляются неоднородность, повышение эхогенности ткани печени, спленомегалия, расширение вен портальной системы и признаки внутрипеченочной портальной гипертензии при ультразвуковой доплерографии. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии используются на более поздних стадиях заболевания. Они не чувствительны для выявления фиброза печени.

Для выявления фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени обычно используют транзитную эластографию (метод диагностики, который отображает упругие свойства и жесткость мягких тканей) с помощью фиброскана. Исследования у детей дали положительные результаты применения этой методики. Метод обладает хорошей способностью различать варианты фиброза (F1–3) и цирроз (F4), где F0 — здоровая печень. Уже начали использовать детскую магнитно-резонансную эластографию (МРЭ/MRE), включая последний вариант — 3T спин-эхо-эхо-плоскую (3T SE-EPI) визуализацию для определения стадии фиброза печени. 3T SE-EPI MRE демонстрирует высокую воспроизводимость результатов между исследователями, составлены критерии определения стадий фиброза печени с высокой достоверностью [14]. Однако воспроизводимость этой методики еще предстоит оценить

у детей с циррозом печени разной этиологии. Ведение хронических заболеваний печени у детей ограничено отсутствием подтвержденных неинвазивных биомаркеров гистологической тяжести. Существуют и возрастные ограничения. Обычная магнитно-резонансная эластография с декартовым градиентным эхом (GRE) требует задержки дыхания, что сложно для детей. Недекартовая радиальная магнитно-резонансная эластография со свободным дыханием служит потенциальным решением этой проблемы [15].

У взрослых «золотым стандартом» диагностики признано измерение градиента давления печеночных вен, что для детей вполне выполнимая процедура. При ее проведении R. Miraglia и соавт. [16] обратили внимание на больных с билиарной атрезией, у которых практически всегда имеются сообщающиеся сосуды между печеночными венами. Это безусловно важное предположение указывает на возможность недооценки уровня портального давления при измерении градиента давления печеночных вен. Отметим, что, к сожалению, определение этого показателя обязательно в ряду доплеровских исследований отечественной педиатрической практики.

Мультidetекторные компьютерная и магнитно-резонансная томография брюшной полости имеют решающее значение для предтрансплантационной оценки состояния у пациентов с билиарной атрезией. Эти методы визуализации позволяют идентифицировать врожденные аномалии или изменения, связанные с циррозом печени (портосистемные шунты, портальный тромбоз), которые могут потребовать модификации хирургического вмешательства. Большинство из этих методов не подверглись широкому изучению у детей из-за их инвазивного характера. Ангиографические исследования обычно проводятся у детей только как часть предоперационной оценки хирургических портосистемных шунтов или трансплантации печени.

Эзофагогастродуоденоскопия считается лучшим методом выявления гастроэзофагеальных варикозов и гипертонической гастропатии/портальной гипертензии, для оценки наличия, размера и распространения варикозно-расширенных вен желудка, пищевода и реже двенадцатиперстной кишки. Гипертоническая гастропатия характеризуется расширением, или эктазией сосудов слизистой оболочки и подслизистой основы в отсутствие воспалительных изменений, выявляемых при эндоскопии или гистологическом исследовании. Обычно такие изменения определяют у 60% детей с диагностированным циррозом печени. Наличие варикозно-расширенных вен желудка связано с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения. Эндоскопия также важна для исключения других причин желудочно-кишечного кровотечения, таких как язва желудка или двенадцатиперстной кишки и разрывы Мэллори–Вейса.

Биопсия печени. Диагностики цирроза невозможна без биопсии печени, которая часто и во многом способствует этиологической расшифровке диагноза заболевания. Лучше, если биопсия печени проводится под ультразвуковым наведением. Биопсия печени до сих пор считается «золотым стандартом» диагностики цирроза печени. При необходимости ее выполняют после лабораторных анализов и применения интраскопических методов визуализации. Образец биопсии должен быть оценен детским гепатологом-морфологом. Интерпретация результатов может быть ограничена, особенно при выполнении аспирационной биопсии, малым размером образца, ошибками отбора проб или фрагментацией образцов биопсии [17].

Морфологическая картина цирроза печени характеризуется основными процессами: дистрофией и некрозом печеночных клеток, их узловое регенерацией, развитием соединительной ткани с образованием септ и формированием ложных долек. Чтобы наиболее точно стадию цирроза определяют по шкале METAVIR, что необходимо для выбора тактики лечения и определения прогноза заболевания [18].

Лабораторные биохимические исследования. Обязательны для оценки функции печени, выявления гиперспленизма и причинных факторов, лежащих в основе заболевания печени (табл. 2). Аминотрансферазы служат чувствительными индикаторами гепатоцеллюлярных поражений. Аланинаминотрансфераза используется в качестве специфического маркера повреждения гепатоцитов. Цирроз печени, в отличие от хронического гепатита, характеризуется гипер-гамма-глобулинемией, гипопротромбинемией, гипотромбоцитемией, соотношение аспартат- и аминотрансферазы превышает единицу. Увеличение протромбинового времени, несмотря на прием витамина К, свидетельствует о нарушении синтеза в печени и декомпенсации гепатоцеллюлярной болезни. Низкий уровень факторов V, VII, XIII или плазминогена характеризует неудовлетворительный прогноз.

Нозологический диагноз. Безусловные трудности для диагностики представляют метаболические наследственные болезни печени: галактоземия, болезнь Вильсона–Коновалова, синдром Алажиля, болезнь Гоше и др., поскольку для их подтверждения требуется выполнение сложных в техническом и методическом отношении диагностических тестов. Тем не менее труд оправдан возможностью выхода на целенаправленную патогенетическую терапию. Варианты сложных диагностических находок: тяжелый неонатальный холестаз, неонатальный печеночный синдром, бессимптомная умеренная гиперферментемия у детей раннего возраста.

Существуют сложности и другого рода. Например, в детском и подростковом возрасте только у 10–15% носителей генетического дефекта альфа-1-антитрип-

сина с гомозиготной Z мутацией (аллель PIZZ) развиваются клинические признаки болезни, связанные с поражением печени. Причем это может происходить в любом возрасте. Диагностика недостаточности альфа-1-антитрипсина заключается в определении его уровня в крови и фенотипировании. Возможна генетическая диагностика. Отметим, что и лечение при недостаточности альфа-1-антитрипсина остается нерешенной задачей, хотя новые стратегии иногда позволяют влиять на отдельные патологические механизмы, вызывающие поражение печени [19]. Поздняя диагностика наследственных заболеваний опасна неблагоприятным исходом. Единственный выход — ортотопическая трансплантация печени [20].

Исследование асцитической (перитональной) жидкости. Градиент сыровоточного асцитического альбумина, рассчитанный путем вычитания концентрации альбумина в асцитической жидкости из уровня сыровоточного альбумина, превышающий 1,1 г/дл, позволяет диагностировать портальную гипертензию с точностью выше 95%. Такие тесты, как определение уровня амилазы, цитология, полимеразная цепная реакция и посев для выявления микобактерий, выполняются в случае диагностической неопределенности или при подозрении на асцит поджелудочной железы, злокачественные опухоли или туберкулез.

Лечение. При острой хронической печеночной недостаточности лечение в настоящее время основано на поддерживающей терапии органной недостаточности, в основном в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Для отдельных пациентов трансплантация печени остается единственным эффективным методом лечения с хорошим долгосрочным прогнозом. Отказ в приеме пациентов с циррозом печени в отделение реанимации и интенсивной терапии из-за наличия основного хронического заболевания печени следует признать неправильным. Несколько исследований показали, что прогноз для пациентов с циррозом печени в отделении реанимации и интенсивной терапии за последние годы улучшился [21]. Прогноз для желудочно-кишечного кровотечения лучше, чем прогноз септического шока. Тем не менее уровень смертности остается высоким.

Диета. Детям или подросткам с циррозом печени, имеющим повышенный риск недоедания, требуется на 20–80% больше калорий, чем здоровым детям того же возраста. Потребление белка не следует ограничивать в отсутствие гипераммониемии [22]. Младенцам с циррозом печени и холестазом требуется потребление белка примерно 2–3 г/кг/сут для достижения нормального роста и эндогенного синтеза. Добавка до 4 г/кг/сут, как правило, безопасна и необходима для поддержания нормального роста и предотвращения чрезмерного катаболизма.

Липиды должны составлять 30–35% от общего количества калорий в рационе, из них 30–50% при-

Таблица 2. Диагностический алгоритм для выявления и контроля за циррозом и хроническими заболеваниями печени у детей
 Table 2. Diagnostic algorithm for the detection and management of cirrhosis and chronic liver disease in children

Тест-системы	Исследуемые параметры
Кровь	Гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов, протромбиновое время. Реакция Кумбса, группа крови, резус-фактор
Биохимия	Билирубин и его фракции. Трансаминазы. Щелочная фосфатаза. Гамма-глутамилтрансфераза. Альбумин и глобулины. 25ОН-витамин D, паратгормон, кальций, фосфор, магний. Мочевина, креатинин. Глюкоза крови натощак, мочевая кислота, молочная кислота. Трансферрин, ферритин, церулоплазмин и медь в сыворотке, содержание меди в моче за 24 ч (для детей старше 3 лет)
Иммунология	Определение аутоантител антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных (ASMA), анти-митохондриальных антител (AMA), LKM1 (антитела к печеночно-почечным микросомам), альфа-1-антитрипсина, церулоплазмينا. Маркеры вирусного гепатита (B, C, D, G, TTV), вирусов семейства <i>Herpesviridae</i> , энтеровирусов, токсоплазмоза методами ИФА и ПЦР, альфа-фетопротеин. Иммуноглобулины. Серология ВИЧ
Генетико-метаболические заболевания	Метаболический скрининг (аминокислоты мочи и сыворотки, органические кислоты мочи). Генетические тесты (при подозрении на дефицит α 1-АТ, синдром Алажилля и др.). Анализ электролитов пота. Анализ мочи и сыворотки на наличие желчных кислот и предшественников кислот (при подозрении на ПСВХ). Исследование костного мозга и посев фибробластов кожи (при подозрении на болезнь накопления гликогена)
При асците	Парацентез (в случае лихорадки или внезапного асцита): Количество клеток, альбумин, общий белок, количество нейтрофилов. Амилаза, цитология, ПЦР и культура микобактерий (по показанию). Сывороточный натрий, калий, бикарбонат, хлорид, мочевина и креатинин. Экскреция натрия с мочой
Другие	Эндоскопия (если рассматривается профилактическое лечение). Ультразвуковое исследование брюшной полости, ультразвуковая доплерография сосудов печени и портальной системы, по показаниям — компьютерная или магнитно-резонансная томография. Морфологическое исследование образцов ткани печени, полученных путем пункционной или интраоперационной биопсии. Электроэнцефалография (при наличии нервно-психических расстройств)

Примечание. ИФА — иммуноферментный анализ; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ПСВХ — прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз.

ходится на долю среднепеченочных триглицеридов, которые всасываются непосредственно эпителием кишечника и не требуют солей желчных кислот для переваривания и всасывания. Триглицериды с длинной цепью также нужны, поскольку эти вещества обеспечивают незаменимые жирные кислоты и способствуют абсорбции жирорастворимых витаминов. Дефицит жирорастворимых витаминов — распространенная проблема у детей с холестазом.

Предпочтение отдают пероральному питанию, хотя при необходимости может потребоваться энтеральное или парентеральное питание. Энтеральные добавки нужны в случае, если пероральный прием обеспечивает менее 60% рекомендуемой потребности в энергии или в случаях тяжелой недостаточности питания.

Инфузионная терапия. Органную недостаточность корректируют внутривенным введением жидкости. Используют кристаллоиды, так как сбалансированные солевые растворы могут снизить риск гиперхлоремического ацидоза и последующих нежелательных реакций почек. Положительный эффект у пациентов с циррозом печени, находящихся в критическом состоянии, продемонстрирован при применении альбумина. Речь не только о восстановлении сниженного количества, но и о восстановлении функции альбумина. Дефект химической структуры приводит к снижению способности связывания с бактериальными продуктами, активными формами кислорода и другими медиаторами, участвующими в развитии острой хронической печеночной недостаточности [17].

Внутривенные вливания альбумина меняют течение болезни. Особое значение имеет применение высококонцентрированного (20%) альбумина хорошего качества. При спонтанном бактериальном перитоните больные нуждаются в трансфузиях альбумина, который потенцирует действие антибиотиков и предупреждает развитие других осложнений, таких как энцефалопатия, прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушение функции почек. Комбинация терлипрессин—альбумин служит терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом. Терлипрессин — аналог вазопрессина. Для контроля над цирротическим асцитом показано длительное еженедельное введение альбумина, что снижает частоту развития инфекционных осложнений, эпизоды энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом [23].

Экстракорпоральная поддержка печени. Используют аппараты, действие которых основано на принципе альбуминового диализа. Многоцентровое рандомизированное исследование показало улучшение физиологии холестаза и печеночной энцефалопатии у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени, получавших альбуминовый диализ, но не продемонстрировало преимуществ в отношении 28- и 90-дневной выживаемости [24]. Эти устройства могут быть использованы в качестве промежуточного звена к трансплантации печени или восстановлению.

Вариантами паллиативного лечения можно считать применение плазмафереза для удаления эндотоксинов, медиаторов воспаления и замены альбумина. Регенеративная медицина предлагает использование технологии стволовых клеток, таких как гетерологичные клетки-предшественники, полученные из печени взрослого человека (*HepaStem*) — стратегия, разрабатываемая в настоящее время, в том числе у детей с нарушениями цикла мочевины и синдромом Криглера—Найяра после трансплантации [25].

Трансплантация печени. С учетом неблагоприятного краткосрочного прогноза у пациентов с острой хронической печеночной недостаточностью трансплантация печени достаточно широко используется у больных в критическом состоянии с циррозом печени и внепеченочными обструкциями желчных путей [26]. Замена печени увеличивает шансы на выживание больного, особенно если выполняется в течение 30 дней после помещения в лист ожидания. Методика активно применяется в России. Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова стал лидером по числу трансплантаций печени в год у детей среди аналогичных центров Европы и США [27].

Показания к трансплантации печени в детском возрасте: хронические заболевания печени в стадии декомпенсации (билиарная атрезия, синдром Алажиля, семейный холестаз, первичный скле-

розирующий холангит, аутоиммунный гепатит) и врожденные нарушения метаболизма, а также другие заболевания, протекающие с поражением печени (синдром Бадда—Киари, болезнь Кароли, неонатальный гемохроматоз и т.д.) [28].

Сформировался определенный круг проблем, связанных с трансплантацией печени у детей, касающихся отторжения трансплантата, которые вынуждены решать в каждом медицинском центре, осуществляющем подобные манипуляции. Наиболее опасная: *large-for-size-syndrome* с ее интраабдоминальной гипертензией и, как следствие, компартмент-синдромом. Опасность представляет активизация цитомегаловирусной инфекции в посттрансплантационном периоде. Дети с хроническими вирусными гепатитами, подвергшиеся трансплантации печени, подлежат тщательному мониторингу вирусной нагрузки ввиду высокой вероятности развития возвратной инфекции в трансплантате. Во время операции и в течение 12 мес после трансплантации печени пациенты получают специфический иммуноглобулин. Интраоперационно в течение агепатического периода вводится 10 000 МЕ препарата, в течение 7 дней после операции — 2 000 МЕ, затем профилактика — 1 раз в 2 нед по 2 000 МЕ.

Новый подход: для обеспечения функции печени у пациентов, нуждающихся в срочной пересадке, до момента получения подходящего органа в качестве временной меры проводят трансплантацию гепатоцитов. Клинические испытания дублируются в различных центрах: University of Nebraska; Cliniques St. Luc, Universite Catholique de Louvain, Brussels; Institute of Liver Studies, Guy's, King's, and St. Thomas' School of Medicine, London и др. [29]. Гепатоциты для трансплантации выделяют из сегментов цирротической печени и вводят путем инъекции в портальную, селезеночную вены или селезеночную артерию. Несмотря на хорошую переносимость таких инъекций, улучшений в плане восстановления печеночной функции не отмечено.

Антимикробная терапия. Пациенты с циррозом весьма восприимчивы к инфекциям, наиболее распространенная из которых — спонтанный бактериальный перитонит при асците. Спонтанный бактериальный перитонит протекает без признаков перфорации кишечника или других интраабдоминальных источников инфекции. Инфекция обычно мономикробная и вызывается *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterococcus faecalis* [30]. Полимикробные инфекции указывают на перфорацию кишечника или вторичный перитонит. Детей со спонтанным бактериальным перитонитом обычно лечат внутривенными цефалоспоридами третьего поколения, такими как цефотаксим, курс 14 дней.

Бактериальная инфекция — типичный спутник острой хронической печеночной недостаточности. У 40% пациентов с острой хронической печеночной

недостаточностью при постановке диагноза определяются признаки бактериальной инфекции, еще у 45% оставшихся пациентов бактериальные инфекции развивались в течение последующих 4 нед [31]. У больных с декомпенсированным циррозом печени увеличен риск развития не только бактериальных, но и грибковых инфекций. Бактериальные инфекции связаны с интенсивным системным воспалением, оказывают влияние на выживаемость больных, в связи с чем индивидуально разрабатывается профилактическая стратегия с использованием антибиотиков и противогрибковых средств. Многоцентровое исследование PREDICT позволило выделить ведущие провоцирующие факторы, связанные с неблагоприятным исходом острой декомпенсации цирроза печени: бактериальные инфекции, тяжелый алкогольный гепатит, желудочно-кишечное кровотечение с шоком и токсическая энцефалопатия [32].

Систематический поиск инфекции, включая микробиологическое и цитологическое исследование асцитической жидкости, должен проводиться при поступлении и в динамике наблюдения. Начинают эмпирическую антибактериальную терапию, адаптированную к предполагаемому очагу инфекции и локальным возможностям. Отдают предпочтение препаратам широкого спектра действия в случае тяжелой инфекции или при наличии факторов риска для возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью, которая встречается не менее чем у 30% больных с разницей в распространенности в зависимости от региона [31].

У детей с циррозом печени — кандидатов на трансплантацию печени применяется возможность ускоренной вакцинации. Пневмококковая и менингококковая вакцины рекомендуются детям с функциональной асплинией из-за портальной гипертензии. Требуется профилактическое назначение антибиотиков при инвазивных процедурах. Преимущество отдают пероральному профилактическому назначению таких антибиотиков, как котримоксазол, ципрофлоксацин или норфлоксацин.

Помощь при асците. Важно различать цирротические и нецирротические причины асцита. В большинстве случаев цирротический асцит разрешается за счет ограничения натрия в пище и использования диуретиков. Мочегонным средством выбора служит спиронолактон. Комбинированное лечение с фуросемидом может быть необходимо у пациентов, которые не реагируют на монотерапию спиронолактоном. Комбинация с фуросемидом снижает риск развития гиперкалиемии за счет увеличения экскреции калия. Напряженный асцит купируют парацентезом с последующей инфузией альбумина и диуретической терапией.

Ограничение жидкости накладывается в случае гипонатриемии с уровнем натрия в сыворотке ниже 125 мЭкв/л. Пациентам с рефрактерным асцитом или нарушением дыхания помогают с помощью

парацентеза большого объема. За один раз удаляют до 100 мл/кг жидкости плюс инфузия альбумина (25% альбумина в дозе 1 г/кг) после парацентеза [30].

Во время лечения диуретиками и до стабилизации состояния больного контролируют уровень электролитов в сыворотке, креатинина, азота мочевины в крови и натрия в моче. Избыточная потеря жидкости может привести к нарушению функции почек. При асците избегают назначения аминогликозидов, резко увеличивающих риск повреждения почек; ограничивают нестероидные противовоспалительные препараты, которые потенцируют задержку натрия, гипонатриемию и повышают риск развития почечной недостаточности.

Острое варикозное кровотечение и гастроэзофагеальный варикоз. Принципы лечения такие же, как у взрослых при лечении портальной гипертензии: фармакологические, эндоскопические, механические и хирургические. Назначают альбумин, терапию, замещающую функцию почек и устанавливают приоритет в очереди на трансплантацию печени. Эндоваскулярные способы коррекции при синдроме портальной гипертензии включают редукцию кровотока по селезеночной или печеночной артериям, эмболизацию левой желудочной вены и/или коротких вен желудка, длительную внутрипортальную инфузию препаратов L-орнитин-L-аспартата, пропранолола и преднизолона, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование — чрескожный малотравматичный способ декомпрессии портальной системы путем создания шунта между воротной и печеночной венами [33].

Заключение

Цирроз печени остается серьезной проблемой как для гастроэнтерологов, так и для педиатров. Терминальная стадия заболевания печени, какой по сути является цирроз печени у детей и подростков, имеет многофакторный этиопатогенез и обычно формируется как следствие длительного процесса. В клинической практике большинство случаев обусловлено ограниченным набором этиологических факторов, в основном билиарной атрезией, вирусными заболеваниями, аутоиммунным гепатитом и генетико-метаболическими нарушениями. Ведение пациентов с циррозом печени и острой хронической печеночной недостаточностью основано на функциональной поддержке пострадавших органов. Гемодиализ/плазмаферез могут служить у некоторых пациентов в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией печени. Будущие исследования должны быть направлены на полную расшифровку патофизиологии цирроза/острой хронической печеночной недостаточности у детей, а также разработку и внедрение новых неинвазивных диагностических тестов, лечебных и профилактических методов ведения педиатрических пациентов с данным тяжелым недугом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pinto R.B., Schneider A.C.R., da Silveira Th.R. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol* 2015; 7(3): 392–405. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.392
2. Youssef N.N., Mezoff A.G., Carter B.A., Cole C.R. Medical update and potential advances in the treatment of pediatric intestinal failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14(3): 243–252. DOI: 10.1007/s11894-012-0262-8
3. Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б., Россина А.Л., Смирнов А.В., Брюсова И.Б., Волкова Г.И. и др. Циррозы печени у детей. *Педиатрия* 2008; 87(5): 52–61. [Uchaikin V.F., Chuelov S.B., Rossina A.L., Smirnov A.V., Bryusova I.B., Volkova G.I. et al. Cirrhosis of the liver in children. *Pediatrriya* 2008; 87(5): 52–61. (in Russ.)]
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2021; 31(6): 56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2021; 31(6): 56–102. (in Russ.)] DOI: org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-10
5. Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis* 2009; 29(3): 297–306. DOI: 10.1055/s-0029-1233529
6. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонова Л.А. Цирроз печени. Детские болезни. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 574–588. [Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I., Kharitonova L.A. Cirrhosis of the liver. *Childhood diseases*. Т. 1. М.: GEOTAR-Media, 2013: 574–588. (in Russ.)]
7. Jeong H.M., Kim D.J. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(17): 4270. DOI: 10.3390/ijms20174270
8. Angeli P., Bernardi M., Villanueva C., Francoz C., Mookerjee R.P., Trebicka J. et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2): 406–460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.1–55
9. Zaccherini G., Weiss E., Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep* 2020; 3(1): 100176. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100176
10. Li F., Thuluvath P.J. EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF. *J Hepatol* 2021; 75(5): 1096–1103. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.033
11. Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона–Коновалова у детей. *Доктор Ру*. 2020; 19(10): 52–56. [Reizis A.R. Wilson–Konovalov disease in children. *Doktor Ru* 2020; 19 (10): 52–56. (in Russ.)] DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56
12. Ипатов М.Г., Понкратенко Л.В., Чубарова А.И., Шумилов П.В., Сергиенко Е.Ю. Сложный случай диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа. *Педиатрия* 2017; 96(6): 76–80. [Ipatovala M.G., Ponkratenko L.V., Chubarova A.I., Shumilov P.V., Sergienko E.Yu. A complex case of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 diagnostics. *Pediatrriya* 2017; 96(6): 76–80. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-76-80
13. Gassanov N., Caglayan E., Semmo N., Massenkeil G., Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: A cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol* 2014; 20(42): 15492–15498. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15492
14. Kim S.W., Lee J.M., Park S., Joo I., Yoon J.H., Chang W., Kim H. Diagnostic Performance of Spin-Echo Echo-Planar Imaging Magnetic Resonance Elastography in 3T System for Noninvasive Assessment of Hepatic Fibrosis. *Korean J Radiol* 2022; 23(2): 180–188. DOI: 10.3348/kjr.2021.0145
15. Kafali S.G., Armstrong T., Shih S.F., Kim G.J., Holtrop J.L., Venick R.S. et al. Free-breathing radial magnetic resonance elastography of the liver in children at 3T: a pilot study. *Pediatr Radiol* 2022; 52: 1314–1325. DOI: 10.1007/s00247-022-05297-8
16. Miraglia R., Caruso S., Maruzzelli L., Spada M., Riva S., Sciveres M., Luca A. MDCT, MR and interventional radiology in biliary atresia candidates for liver transplantation. *World J Radiol* 2011; 3(9): 215–223. DOI: 10.4329/wjr.v3.i9.215
17. McCormick P.A. Hepatic Cirrhosis. In: *Sherlock's Diseases of the liver and biliary system*. Editors Dooley J.S., Lok A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J. 12th ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011: 103–120
18. Максюттова Г.Ф., Давлетшин Р.А., Давлетшина Г.К., Билалов Ф.С. Возможности биопсии печени при диагностике стадии цирроза. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2013; 7(298). Биология. Вып. 2: 202–203. [Maksyutova G.F., Davletshin R.A., Davletshina G.K., Bilalov F.S. Possibilities of liver biopsy in the diagnosis of the stage of cirrhosis. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; 7(298). Biology. Issue 2: 202–203. (in Russ.)]
19. Вольнец Г.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. *Медицинский оппонент* 2019; 4(8): 53–63. [Volynets G.V. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Meditsinskiy opponent* 2019; 4(8): 53–63. (in Russ.)]
20. Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Запруднов А.М. От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 171(11): 4–15. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Zaprudnov A.M. From an idea to realities: modern successes of children's gastroenterology. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* 2019; 171(11): 4–15. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15
21. McPhail M.J.W., Parrott F., Wendon J.A., Harrison D.A., Rowan K.A., Bernal W. Incidence and outcomes for patients with cirrhosis admitted to the United Kingdom critical care units. *Crit Care Med* 2018; 46(5): 705–712. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002961
22. Squires R.H., Ng V., Romero R., Ekong U., Hardikar W., Emre S., Mazariegos G.V. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60(1): 362–398. DOI: 10.1002/hep.27191
23. Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский совет* 2020; 5: 62–69. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditsinskiy sovet* 2020; 5: 62–69. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-62-69
24. Bañares R., Nevens F., Larsen F.S., Jalan R., Albillos A., Döllinger M. et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57(3): 1153–1162. DOI: 10.1002/hep.26185
25. Smets F., Dobbelaere D., McKiernan P., Dionisi-Vici C., Broué P., Jacquemin E. et al. Phase I/II trial of liver-derived mesenchymal stem cells in pediatric liver-based metabolic

- disorders: a prospective, open label, multicenter, partially randomized, safety study of one cycle of heterologous human adult liver-derived progenitor cells (HepaStem) in urea cycle disorders and Crigler-Najjar syndrome patients. *Transplantation* 2019; 103(9): 1903–1915. DOI: 10.1097/TP.0000000000002605
26. Sundaram V., Jalan R., Wu T., Volk M.L., Asrani S.K., Klein A.S., Wong R.J. Factors associated with survival of patients with severe acute-on-chronic liver failure before and after liver transplantation. *Gastroenterology* 2019; 156(5): 1381–1391.e3 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.007
 27. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2019; 21(3): 7–32. [Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of the Registry of the Russian Transplant Society. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2019; 21(3): 7–32. (in Russ.)] DOI: org/10.15825/1995–1191–2019–3–7–32
 28. Венцловайте Н.Д., Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Герасимова О.А. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения. *Детские инфекции* 2020; 19(2): 52–56. [Venclovaite N.D., Efremova N.A., Goryacheva L.G., Gerasimova O.A. Liver transplantation in children: the experience of the last decades, current problems and ways to solve them. *Detskiye infektsii* 2020; 19(2): 52–56. (in Russ.)] DOI: org/10.22627/2072–8107–2020–19–2–52–57
 29. Khan Z., Strom S.C. Hepatocyte Transplantation in Special Populations: Clinical Use in Children. *Methods Mol Biol* 2017; 1506: 3–16. DOI: 10.1007/978–1–4939–6506–9
 30. Hsu E.K., Murray K.F. Cirrhosis and chronic liver failure. In Suchy F. *Liver disease in children*. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2014: 1–46
 31. Fernández J., Acevedo J., Wiest R., Gustot T., Amoros A., Deulofeu C. et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018; 67(10): 1870–1880. DOI: 10.1136/gutjnl-2017–314240
 32. Trebicka J., Fernandez J., Papp M., Caraceni P., Laleman W., Gambino C. et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020; 73(4): 842–854. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013
 33. Затевахин И.И., Шиповский В.Н., Цицашвили М.Ш., Монахов Д.В., Хуан Ч. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование — ближайшие и отдаленные результаты. Протокол 2649-го заседания Московского общества хирургов от 21.01.10. *Хирургия* 2011; 2: 83–85. [Zatevakhin I.I., Shipovskiy V.N., Tsitsiashvili M.Sh., Monakhov D.V., Huang C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting — immediate and long-term results. Minutes of the 2649th meeting of the Moscow Society of Surgeons dated 21.01.10. *Khirurgiya* 2011; 2: 83–85. (in Russ.)]

Поступила: 06.06.22

Received on: 2022.06.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.