

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.И.ШУМАКОВА»

На правах рукописи

СЫРКИНА АЛЛА ВЛАДИСЛАВОВНА

**НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ
ДЕТЕЙ-РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Цирульникова Ольга Мартеновна

Москва - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ-РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Причины нарушений психомоторного развития у детей с билиарной атрезии.....	10
1.1.1 Печёночная энцефалопатия.....	13
1.1.2 Белково-энергетическая недостаточность.....	17
1.1.3 Холестаз.....	20
1.2. Подходы к лечению билиарной атрезии.....	22
1.2.1 Выживаемость после хирургического лечения.....	26
1.3. Развитие детей в отдалённом периоде после трансплантации печени.....	27
1.4 Факторы риска, влияющие на развитие детей с билиарной атрезией после трансплантации печени.....	28
1.5 Обзор методик оценки психомоторного развития.....	28
1.6 Заключение.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1 Характеристика пациентов, включённых в исследование.....	33
2.2 Методы исследования.....	37
2.2.1 Неврологический осмотр.....	37
2.2.2 Тест Психомоторного развития по Гриффитс (перевод Кешишян Е.С.) для детей до 24 мес.....	40
2.2.3 Модифицированный тест на аутизм для детей, пересмотренный (M-CHAT- R, 2009 D.Robins, D. Fein, M.Barton, перевод на русский язык: A. Steinberg, I. Shpitsberg) для детей 16-30 мес.....	42
2.2.4 Опросник школьной успеваемости.....	42
2.2.5 Лабораторные и инструментальные методы.....	43
2.2.6 Статистические методы.....	44

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ.....	45
3.1 Результаты исследования развития детей в течение 12 месяцев после проведения трансплантации печени.....	45
3.1.1 Клинико-синдромологические особенности детей с билиарным циррозом в исходе билиарной атрезии на момент подготовки к трансплантации печени.....	45
3.1.2 Результаты инструментальных обследований до трансплантации печени.....	54
3.1.3 Анализ антропометрических и биохимических дооперационных показателей у детей с билиарной атрезией, перенёсших портоэнтеростомию по Касаи.....	55
3.1.4 Клинические характеристики детей-реципиентов после трансплантации печени.....	57
3.1.5 Анализ темпов развития детей-реципиентов донорской печени с учётом дооперационных антропометрических и биохимических параметров.....	70
3.2 Результаты исследования развития детей старше 8 лет, перенёсших трансплантацию печени по поводу билиарного цирроза в исходе билиарной атрезии	77
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	81
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Опросник школьной успеваемости	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Психомоторное развитие – процесс приобретения навыков и умений, отражающих процессы постнатального созревания структур нервной системы ребёнка. Самый активный период развития детей – возраст до 1 года жизни – связан с активным нейрогенезом и миелинизацией проводящих путей. Цирроз, сформированный до 1 года жизни, как в случае билиарной атрезии, может существенно повлиять на моторное и психо-речевое развитие детей [1]. В эпоху до хирургического лечения продолжительность жизни детей с билиарной атрезией ограничивалась двумя годами.

Благодаря успехам хирургического лечения продолжительность жизни детей с билиарной атрезией стала существенно выше. Выживаемость детей-реципиентов донорской печени растёт с каждым годом, и в настоящее время составляет 92,1% в течение 1 года после трансплантации [2]. Самому старшему пациенту, которому была выполнена трансплантация печени по поводу билиарной атрезии в Российской Федерации, исполнилось 16 лет в 2021 году.

Вопросы изучения особенностей развития детей с билиарной атрезией и обоснования тактики хирургического лечения становятся актуальными задачами. Поиск факторов риска, способных изменить паттерн развития детей, не предпринимался в российской популяции детей, прошедших трансплантацию печени.

Изучение характеристик дотрансплантационного неврологического статуса у детей с билиарной атрезией крайне важно в связи с отсутствием рекомендацией по оценке печёночной энцефалопатии у детей младшего возраста. В силу возрастных особенностей функционирования структур головного мозга у детей до года клиническая картина печёночной энцефалопатии может быть иной, нежели у взрослых пациентов. Поиск клинических проявлений печёночной энцефалопатии

у детей младшего возраста возможен в группе детей с билиарной атрезией. Тогда как описание неврологического статуса этой группы детей на этапе подготовки к трансплантации и после неё не предпринималось ранее.

Вместе с тем, патогенетические иммунологические особенности фиброза печени при билиарной атрезии имеют сходные механизмы с хроническим нейровоспалением у детей, описанным при различных заболеваниях нервной системы. Нейровоспаление и связанная с ней нейродегенерация являются факторами риска нарушений развития детей с билиарной атрезией ещё до хирургического лечения [3]. Очевидно, ожидать повышение частоты встречаемости болезней развития, таких как расстройство аутистического спектра, у детей с билиарной атрезией в сравнении с общей популяцией.

Исходя из этого развитие детей в младшем возрасте после трансплантации печени, а также школьное образование для детей-реципиентов донорской печени недостаточно освещены в литературе и требуют исследования.

Цель исследования

Обоснование тактики лечения детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии для оптимизации уровня психомоторного и когнитивного развития после трансплантации печени.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать неврологические особенности детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии до и после трансплантации печени.
2. Оценить уровень психомоторного и когнитивного развития детей реципиентов донорской печени в зависимости от проведения паллиативной портоэнтеростомии по Касаи (ПЭС по Касаи) до и после трансплантации печени.

3. Провести анализ дооперационных антропометрических и биохимических показателей в связи с уровнем психомоторного развития детей в разные сроки после трансплантации печени.

4. Определить оптимальную тактику ведения детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии с учётом особенностей их дальнейшего развития.

Научная новизна

Впервые проведён анализ особенностей неврологического статуса детей с билиарной атрезией на этапе подготовки к трансплантации печени.

Впервые проведена сравнительная оценка уровня психомоторного развития детей российской популяции с билиарной атрезией, перенёсших трансплантацию печени первым этапом, в сравнении с детьми с билиарной атрезией, перенёсшими трансплантацию печени вторым этапом после паллиативной операции портоэнтеростомии по Касаи, и показано, что дети, демонстрирующие задержку развития в течение 12 месяцев после трансплантации печени, имели на 2,6 месяца большее время персистенции цирроза печени.

Впервые выполнена оценка детей с билиарной атрезией, перенёсших трансплантацию печени, с помощью скрининговой методики выявления расстройств аутистического спектра.

Разработаны рекомендации по тактике лечения детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии с целью улучшения показателей психомоторного и когнитивного развития.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведённые исследования доказывают эффективность ранней трансплантации печени у детей с билиарной атрезией в отношении психомоторного и когнитивного развития.

Методология и методы исследования

В исследовании проведён сравнительный статистический анализ данных об уровне развития детей с билиарной атрезией до и после трансплантации печени, а также результатов скрининга риска расстройств аутистического спектра; проведён корреляционный анализ связи дооперационных биохимических и антропометрических показателей с развитием детей-реципиентов печени в разные периоды времени после трансплантации печени.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дети, перенёвшие трансплантацию печени без предварительного паллиативного этапа хирургического лечения, имеют лучшие показатели психомоторного и когнитивного развития по сравнению с детьми, которым до трансплантации печени была выполнена паллиативная портоэнтеростомия по Касаи.
2. Задержка развития детей после паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи, предшествующего ортотопической трансплантации печени (ОТТП), не компенсируется к школьному возрасту.
3. У детей с проведённой паллиативной портоэнтеростомией по Касаи риск Расстройств аутистического спектра (РАС) после трансплантации печени выше, чем у детей, которым ПЭС по Касаи не проводилась.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (131 пациент включён в исследование, из них: 83 ребёнка основной группы оценивались до ортотопической трансплантации печени и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после ортотопической трансплантации печени, 48 детей школьного

возраста набраны в дополнительную группу для оценки школьной успеваемости) с использованием современных методов статистической обработки.

Апробация работы состоялась 30 сентября 2021 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантология и донорство органов» (Москва, 27–29 сентября 2017 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов/почки, направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018–2020 гг.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в хирургическом отделении № 2, педиатрическом отделении федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института

клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществляла сбор материала для исследования. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования автором опубликовано 4 научных работы, в том числе 3 статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук (из них 3 статьи в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science).

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методам исследования, главы посвященной результатам собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и указателя используемой литературы, включающего 210 источников, в том числе 33 отечественных и 177 зарубежных. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 рисунками, содержит 21 таблицу.

ГЛАВА 1. НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ-РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Причины нарушений психомоторного развития у детей с билиарной атрезией

Гармоничное физическое, эмоциональное и интеллектуальное развитие, – главные показатели здоровья ребёнка [4]. Физическое развитие – процесс увеличения роста и массы, а также биологическое созревание на разных возрастных этапах. Психомоторное развитие – часть физического развития ребёнка, представляющая собой постнатальное созревание структур нервной системы, отражающееся в приобретении ребёнком двигательных и интеллектуальных навыков. Нарушение развития, исходя из определения Международной классификации функционирования, предполагает расстройство или потерю функции или структур, отвечающих за развитие [5]. Ранний возраст – самое уязвимое время для дальнейшего двигательного и интеллектуального развития.

Билиарная атрезия – заболевание печени, проявляющееся в первые месяцы жизни. При билиарной атрезии происходит прогрессирующий фиброз внутри- и вне- печёчных желчных протоков, воспаление и фиброз паренхимы печени, что приводит к холестазу и вторичному билиарному циррозу. Частота встречаемости от 1 на 5000 живорождений в Тайване до 1 на 16 000 живорождений в Европе без сезонных отличий и с небольшим преобладанием женского пола [6-8]. В Российской Федерации в настоящее время статистика встречаемости билиарной атрезии отсутствует. Билиарная атрезия проявляется в течение первых 2х недель жизни желтухой, ахолией стула. Фиброз желчных ходов неуклонно прогрессирует. Заболевание необратимо, ни один пациент, имеющий билиарную атрезию, не выздоровел спонтанно [9]. Трудности дифференциальной диагностики билиарной атрезии от других холестатических заболеваний неонатального периода преодолены надёжными клиническими, биохимическими,

радиологическими маркерами. В исследовании *Tang et al 2007*, уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) выше 300 Ед/л имел специфичность 98% и чувствительность 38% для детей с билиарной атрезией [10]. Чрескожная биопсия печени остаётся более точным методом диагностики, чем неинвазивные тесты [11]. В некоторых странах для ранней неинвазивной диагностики используют метод оценки цвета кала в соответствие с цветовыми картами [12-15]. При отсутствии лечения в течение первых 3-6 месяцев жизни у ребёнка формируется билиарный цирроз, развивается терминальная печёночная недостаточность, заболевание заканчивается летальным исходом в течение 2х лет [16;17]. Хирургическое лечение принципиально изменило выживаемость детей с билиарной атрезией.

Причины развития фиброза желчных протоков окончательно неясны. Были предложены генетическая, вирусная, аутоиммунная теории, а также перинатальное ишемическое повреждение [9;18]. Экспериментальные антропологические исследования предполагают токсическое действие веществ окружающей среды (билиатрезон), вирусов (цитомегаловирус) на билиарную систему плода [19]. С другой стороны, такие эндогенные факторы как мутации в определённых генах, провоспалительная направленность фетальных процессов, иммунологические особенности создают *locus minoris resistentiae*.

Известно по меньшей мере четыре фенотипа билиарной атрезии: изолированная билиарная атрезия, билиарная атрезия, ассоциированная с пороками развития внутренних органов (аспления, полиспления, брюшная полость *inversus* и кишечная мальротация), билиарная атрезия, ассоциированная с другими основными врожденными пороками развития, и билиарная атрезия, ассоциированная с кистой желчных протоков (кистозная форма) [20]. В таблице 1 представлены особенности патогенеза формирования различных фенотипов билиарной атрезии.

Таблица 1 - Патогенез фенотипов билиарной атрезии. Адаптировано по материалам Asa et al, 2015 [21], L.D. Averbukh et al 2018 [22], J.Y.Pinzon-Salamanca et al 2021 [23], Ortiz-Perez et al 2020 [24]

Фенотип	Заболеваемость и особенности	Патогенез
Перинатальная форма	80% пациентов, изолированные пороки развития, начало желтухи отсроченное	Цитокиновый ответ 1 типа
Эмбриональная форма	7-10% пациентов, сочетание билиарной атрезии с аномалиями селезёнки и кишечника, ранее начало желтухи	Генные мутации
Кистозная форма	8%, возможно сочетание с аномалиями внутренних органов, неэффективность портоэнтеростомии по Касаи	Цитокиновый ответ 2 типа
Цитомегаловирус - ассоциированная форма	Уровень заболеваемости зависит от методики исследования, неэффективность портоэнтеростомии по Касаи	Активация Т хелперов 1 типа

Немногочисленные исследования детей с билиарной атрезией на этапе до трансплантации печени демонстрируют существующие проблемы развития. Так недавнее общенациональное когортное исследование в Нидерландах *Rodijk, et al 2021* выявило особенности развития у младенцев уже при постановке диагноза билиарной атрезии. Оценка поведения младенцев проводилась с помощью методики Прехтла (Prechtl's validated General Movement Assessment) и показала существующие атипичные генерализованные движения у 46% младенцев с билиарной атрезией в возрасте 1-2 месяца, что было в 4,6 раза выше, чем в группе здоровых младенцев. Атипичные генерализованные движения младенцев отражают существующие проблемы созревания нервной системы у детей. В

данном случае речь идёт о нарушениях развития детей с билиарной атрезией, зарегистрированных ещё до хирургического лечения [3].

Врождённые и адаптивные иммунологические реакции также описаны в случае нейровоспаления в нервной системе, не связанного с непосредственным инфекционным агентом [25;26]. Роль нейровоспаления активно изучается последние годы в контексте эпилепсии [27], расстройств аутистического спектра [28-30], нарушений развития детей [31;32], детского церебрального паралича [33;34] и других заболеваний нервной системы.

Хотя точная патофизиология нейровоспаления у детей с отклонениями развития не известна, но потенциальное вовлечение микроглии и астроцитов, реагирующих на повышение провоспалительных цитокинов представляет интерес в связи со схожестью иммунологических процессов у детей с билиарной атрезией.

1.1.1 Печёночная энцефалопатия

Под печёночной энцефалопатией понимают комплекс нейропсихических расстройств, сопровождающих тяжёлое поражение печени с печёночно-клеточной недостаточностью и существованием портосистемного шунтирования [35]. По данным исследований *Srivastava et al, 2017*, 50% детей 7-18 лет с циррозом печени имеют минимальную печёночную энцефалопатию [36], тогда как среди детей младшего возраста данные отсутствуют. У пациентов с циррозом печёночная энцефалопатия является фактом декомпенсации, наравне с кровотечением из расширенных вен пищевода или асцитом, и значимым предиктором выживаемости [35;37].

Патогенез печёночной энцефалопатии в настоящее время до конца не ясен. Предполагается влияние нейротоксинов, таких как аммиак [38-40], марганец [41;42] и глутамин [39;43], нейровоспаления без прямого инфицирования ткани мозга [44;45] и дисбаланса возбуждающей и тормозящей нейротрансмиттерных систем головного мозга [46-48].

Гипераммониемия наиболее изучена при циррозе печени и печёночной энцефалопатии. Этот показатель выделяют многие авторы в качестве важного маркера печёночной энцефалопатии [49], однако, известно, что уровень аммония не является строго специфичным для печёночной энцефалопатии и может быть ассоциирован с другой патологией. Кроме того, степень повышения аммиака в крови не коррелирует со степенью печёночной энцефалопатии [50]. В таблице 2 отражены основные причины повышения аммиака в крови.

Таблица 2 - Причины гипераммониемии

Причина	Ссылки
Избыточный рост бактерий (приём ингибиторов протонной помпы, атрофический гастрит, болезнь Гиршпрунга)	[51-53]
Цитруллинемия	[54]
Лекарственная токсичность (Вальпроевая кислота, Топирамат, Карбамазепин, 5-фторурацил)	[55-58]
Экстремальные физические упражнения	[59]
Фульмитантная печёночная недостаточность	[60-62]
Судорожные приступы	[63;64]
Трансплантация солидных органов и костного мозга	[65;66]
Высокобелковая диета	[67]
Нарушение цикла мочевины, органические ацидемии	[52;68;69]
Портосистемное шунтирование	[70;71]
Состояние после состоявшихся кровотечений.	[72]
Дефицит цинка	[73]
Синдром Рея	[74]

Вслед за повышением в крови токсических веществ, повышаются уровни системных воспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИФН- γ . Провоспалительные цитокины в свою очередь вызывают отёк астроглии в центральной нервной системе [75]. Активированная микроглия головного мозга высвобождает локальные провоспалительные цитокины: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и TNF- α , ассоциированные с нейровоспалением и нейродегенерацией [76;77]. Повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ -18 показаны у пациентов с циррозом [78]. Системное воспаление означает развитие нейровоспаления, что может проявляться по-разному. На уровне центральной нервной системы – развитием острых состояний: судорожных приступов и комы, и хронической нейродегенерации, проявляющейся нарушением развития и поведения детей [79-

83]. Нейровоспаление на уровне периферической нервной системы проявляется хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [84;85] с клинической картиной мышечной слабости, снижения мышечного тонуса и силы, вегетативными нарушениями у пациентов с билиарным циррозом [85].

Значимость нейровоспаления в настоящее время активно изучается в контексте различных заболеваний. Тогда как в отношении билиарной атрезии и декомпенсированного цирроза у детей требуется проведение исследований.

Нейровоспаление коррелирует с когнитивными и эмоциональными проблемами взрослых с циррозом, в частности повышение уровня фактора некроза опухоли альфа связано с депрессией и утомляемостью при хронических заболеваниях печени [86]. Уходит ли нейровоспаление после трансплантации печени?

В детской популяции необратимые изменения, связанные с печёночной энцефалопатией не доказаны. Отдельное наблюдение *A.Fitsiori et al 2020*, демонстрирует регресс атрофии мозга у ребёнка с билиарной атрезией после трансплантации печени, связанный с восстановлением нутритивного статуса [87]. Увеличение объёма мозговой ткани можно объяснить также восстановлением нормальных процессов роста и развития головного мозга после трансплантации печени, что может компенсировать «упущенное» в связи с болезнью время. Этот факт иллюстрирует концепцию пластичности головного мозга детей [88].

Значимость нейровоспаления при печёночной недостаточности доказана, тогда как о проявлении его у детей информации мало. Учитывая, что нейровоспаление у детей ассоциировано с нарушениями развития, то возникает гипотеза о повышении частоты нарушений развития у детей с билиарной атрезией в сравнении с популяцией в целом.

У детей используются «взрослые» критерии явной печёночной энцефалопатии: астериксис и снижение уровня сознания. Минимальную печёночную энцефалопатию невозможно надёжно диагностировать у младенцев в связи с отсутствием валидных нейропсихологических тестов для этой категории детей, по мнению *E. Kyran et al 2017*. Вместе с тем *R.Arya et al 2010* считают, что

тяжесть соматического состояния и испуг от присутствия врача ограничивают создание диагностических критериев печёночной энцефалопатии у детей [89;90].

Тогда как у взрослых пациентов с циррозом печени клиническая диагностика печёночной энцефалопатии разработана, у детей достоверных маркёров и стадийности нет [53;89].

В отсутствие точных клинических симптомов ведётся поиск лабораторных маркёров печёночной энцефалопатии у детей. В исследованиях показаны положительные корреляции повышения уровней белка s100b и ИЛ-6 [91], низкие уровни нейротрофического фактора роста [92], метаболиты магнитной резонансной спектроскопии (МР-спектроскопии) [93], гиперинтенсивность МР-сигнала в режиме T1 от зоны бледных шаров головного мозга [94], признаки диффузного отёка в диффузионно-взвешенном режиме магнитно-резонансной томографии. [95].

Стратегии лечения печёночной энцефалопатии имеют принципиально 2 направления: борьба с гипераммониемией и борьба с нейровоспалением. Для лечения гипераммониемии используются лактулоза, рифаксимин и Лорнитин-L-аспартат. С другой стороны, проходят исследования препараты, подавляющие нейровоспаление и улучшающие когнитивные исходы. Флумазенил, синтетический антагонист бензодиазепинов с высоким сродством к центральным рецепторам гамма-аминомасляной кислоты, в плацебо-контролируемых исследованиях показал положительное влияние на печёночную энцефалопатию, отличное от плацебо [96]. N-ацетилцистеин в исследовании снижал уровень смертности на 53% и частоту печёночной энцефалопатии на 59% при печёночной недостаточности, не связанной с приёмом ацетаминофена [97]. В доклинических исследованиях фрактанкил улучшал поведение и уровень активности крыс в моделях острой печёночной недостаточности [98;99]. *C.Montoliu et al 2015* предлагают использовать новый класс противовоспалительных препаратов - ингибиторы MAP-киназы p38. У мышей новый препарат демонстрировал снижение уровня нейровоспаления и улучшение когнитивных исходов в моделях цирроза [100].

1.1.2 Белково-энергетическая недостаточность

Анорексия. Недоедание – общая особенность пациентов с циррозом печени. До 80% пациентов с декомпенсированным циррозом печени имеют недостаток питания [101;102]. Патофизиологические механизмы, вызывающие недостаточность питания при циррозе печени, многообразны и взаимосвязаны. У детей с хроническими заболеваниями печени нарушаются процессы переваривания и усвоения пищи, использования питательных веществ, что приводит в конечном итоге к кахексии [102]. Вместе с тем, у детей имеется высокая потребность в энергии и белках, необходимых для роста и развития, что усиливает эффект недоедания [103]. Кроме этого, новым описанным патогенетическим механизмом недоедания у пациентов с циррозом является нарушение пищевого поведения. Ген нейротрофического фактора мозга экспрессируется в мышцах, жировой ткани, а также в вентромедиальном ядре гипоталамуса и вентральной тегментальной областях. В головном мозге нейротрофический фактор мозга отвечает за пищевое поведение и адекватный контроль потребления пищи. У детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии показан анорексигенный эффект снижения концентрации нейротрофического фактора мозга [104]. Мнения о роли нейротрофического фактора мозга у пациентов с циррозом окончательно не ясна. *Wilasco M. I. et al, 2016*, предлагают использовать этот показатель для оценки нутритивного статуса и косвенного предиктора выживаемости после трансплантации печени детей с билиарной атрезией [104]. *Hong Xu et al 2016* опровергают роль нейротрофического фактора роста как предиктора развития психо-эмоциональных нарушений у пациентов с циррозом [105].

Саркопения – синдром снижения мышечной массы, силы и функции [106], описан у пациентов с циррозом печени [107]. Мышечное истощение наблюдается у 40% пациентов с циррозом [108] Мышцы участвуют в процессе утилизации аммиака путём превращения его в глутамин, который впоследствии выводится почками [109;110]. Цирроз также приводит к истощению запасов гликогена и

метаболическим изменениям, которые вызывают чрезмерный катаболизм белка и разрушение мышц [111]. Жировая инфильтрация мышц и их истощение могут способствовать нарушению детоксикации аммиака, что приводит к активизации астроцитов головного мозга, берущих на себя функцию детоксикации и метаболизирующих аммиак в глутамат, что является одним из механизмов развития печёночной энцефалопатии [112;113]. Саркопения у детей с циррозом описана скудно [114;115]. Необходимы дальнейшие разработки в педиатрической популяции.

Анорексия и белковая недостаточность создают условия для дефицита массы тела и роста, которые отмечены *E. M. Alonso et al. 2008* как важные факторы риска задержки когнитивного развития [116]. В то же время *S.Sundarame et al 2017*, критикует показатели массы тела и роста как надёжные предикторы задержки развития и доказывает, что окружность плеча является более значимым предиктором, так как не зависит от наличия и выраженности асцита [20].

Алиментарный фактор играет значимую роль не только в формировании миопатии, но в поражении нервной системы. *N. Hammond et al 2013*, связывает недостаточность питания при циррозе и развитие нейропатии, доказывает факт повреждения оболочки периферических нервов с последующим развитием полиневропатии у пациентов с циррозом [117]. При этом мышечная слабость сопровождается гипорефлексией и может маскировать картину печёночной энцефалопатии. Среди факторов высокого риска полиневропатии у детей с билиарным циррозом следует отметить дефицит тиамина. Дефицит витамина В1 встречается у детей с циррозом печени на фоне парентерального питания или грудного вскармливания [117].

Клиническая картина миопатии и полиневропатии, как следствие недостаточности питания и истощения мышц, наблюдается в клинической картине декомпенсированного цирроза у большинства детей с билиарной атрезией. Необходимо дальнейшее описание этого симптомокомплекса с оценкой его значимости для исходов психомоторного развития детей с билиарной атрезией.

Задержка нейрогенеза. Снижение синтеза белков в печени при печёночной недостаточности напрямую связан с дефицитом ростовых факторов. Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР 1) синтезируется в основном в печени под действием гормона роста [118;119]. ИФР 1 занимает центральное место в регуляции анаболических процессов в организме на протяжении всей жизни. Гематоэнцефалический барьер проницаем для ИФР1, и периферический ИФР1 попадает в головной мозг, где связывается с рецептором через посредника тирозинкиназу, запуская метаболический каскад [120]. ИФР1 в исследованиях *in vitro* и *in vivo* демонстрирует эффекты роста и ветвления дендритов нейронов, индуцирует апоптоз [121;122], увеличивает поглощение глюкозы нейронами [123], определяет постнатальный нейрогенез, миелинизацию и нейропластичность [35;125].

Выработка ИФР1 в печени снижается на фоне цирроза [126]. В исследованиях *J.C. Viscuvalas et al 1996*, у детей с билиарной атрезией ожидающих трансплантацию отмечались снижение ИФР1 и ИФР1- связывающего белка. При введении экзогенного гормона роста существенного повышения ИФР1 не отмечалось, и авторы делают вывод о нечувствительности анаболических процессов у детей с билиарной атрезией к гормону роста [127]. Вместе с тем уровни соматотропного гормона гипофиза в расширенной популяции детей с циррозом в исследованиях *E. M. Alonso et al 2008* были высокими [116]. Одновременно показана неблагоприятная роль ИФР1 в генерации активных форм кислорода, и запуске аутофагии нервных клеток. В этом аспекте снижение ИФР1 может рассматриваться как нейропротективный эффект [128]. По мнению *C. George et al 2017*, периферические уровни ИФР 1 вообще могут не иметь никакого отношения к передаче информации в центральной нервной системе [129].

1.1.3 Холестаз

Гипербилирубинемия. Прямой билирубин - водорастворимая молекула, не проникающая через гематоэнцефалический барьер, в отличие от непрямого билирубина, жирорастворимого, и ассоциированного с прямой нейротоксичностью [130]. При компенсированном билиарном циррозе печени высокая доля прямого билирубина безопасна для головного мозга. Однако при декомпенсации билиарного цирроза происходит снижение печёночного клиренса билирубина, портосистемное шунтирование и прогрессирующая спленомегалия. Всё это приводит к увеличению гемолиза и повышению концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови, что ведёт к нейротоксическому эффекту [131]. Операция портоэнтеростомии по Касаи создаёт искусственный пассаж желчи напрямую в кишечник и купирует холестаза. Однако, дальнейшее прогрессирование фиброза и цирроза печени при билиарной атрезии может быть маскировано отсутствием желтухи у детей с билиарной атрезией, прошедших портоэнтеростомию по Касаи [132]. Неоднозначные результаты демонстрируют исследования влияния степени гипербилирубинемии на развитие детей-реципиентов печени. До активного развития детской трансплантации печени в 80хх годах гипербилирубинемия рассматривалась как главный предиктор нарушений развития детей [1;133;134]. Через 10 лет *Wayman et al 1997* опровергли эту концепцию [135]. В современных исследованиях этот вопрос вновь актуален. *Y.Sun et al, 2019*, вновь выявили связь неблагоприятных нейрокогнитивных исходов с гипербилирубинемией на дотрансплантационном уровне [136]. В РФ влияние гипербилирубинемии на развитие детей после трансплантации печени также не определено и требует проведения исследований на современном этапе.

Коагулопатия. Дефицит витамина К, возникающий при холестазе из-за недостатка его всасывания в кишечнике, приводит к вторичной коагулопатии, дефициту II, VII, IX, X факторов свёртывания с клинической картиной поздней геморрагической болезни новорождённых. Внутричерепные кровоизлияния встречаются в 50% случаев поздней геморрагической болезни [137;138].

Чаще всего кровоизлияния локализованы под твёрдой мозговой оболочкой, внутри желудочков головного мозга, но могут быть и паренхиматозные [139;140]. Клиническая картина представлена фокальными судорогами, очаговой неврологической симптоматикой, угнетением дыхания. Нейрокогнитивные исходы у детей, переживших нетравматическое кровоизлияние, зависят от объёма и локализации гематомы и могут быть представлены спектром двигательных и когнитивных расстройств вплоть до физической и ментальной инвалидности.

Наиболее вероятно, что внутричерепные кровоизлияния могут значительно изменить динамику развития ребёнка. Концепции ранней пластичности и ранней уязвимости развивающегося головного мозга, которые представляют собой две крайности, могут объяснять широкий спектр клинических исходов у детей, выздоравливающих после ранних мозговых травм, таких как нетравматическое кровоизлияние [141]. Предполагается, что восстановление отдельного ребенка будет зависеть от ряда факторов, включая связанные с самим кровоизлиянием (например, характер, тяжесть кровоизлияния, сроки получения лечения), конституциональные факторы (например, стадия развития, когнитивные способности, генетический состав, пол) и окружающую среду (например, семейная функция, социальный статус, доступ к реабилитации и раннему вмешательству) [141;142].

В исследовательских группах к детям, перенёвшим внутричерепное кровоизлияние, отношение неоднозначное. Часть исследователей исключают этих детей из общей выборки, потому что исходы развития детей могут значительно повлиять на характеристики всей группы [136;143]. Другие исследователи учитывают пациентов со спонтанными кровоизлияниями в рамках смешанных групп [144].

1.2 Подходы к лечению билиарной атрезии

При билиарной атрезии консервативное лечение неэффективно. Во второй половине XX века произошли 2 важных события для продления жизни детей с билиарной атрезией.

Операция портоэнтеростомии, предложенная М. Kasai в 1959 году и названная в честь автора, заключается в создании анастомоза для сброса желчи напрямую в кишечник (петля Roux-en-Y). По мнению *M.-O. Serinet et al 2008*, если ПЭС по Касаи проведена до 45 дней жизни, выживаемость детей с нативной печенью в возрасте 2х лет составляет 65,5%, и 40,3% в возрасте 15 лет [145]. По данным *M.H. Hussain et al 2017*, 6-месячная средняя выживаемость при ПЭС составляла 57%, 2х летняя – 47%.

Патоморфологическое исследование *Ирышкина О.Е. и соавт, 2014 г* показало, что проведение ПЭС не останавливает фиброз внутривнутрипечёночных протоков и развитие цирроза в дальнейшем [146]. Более 80% детей после ПЭС требуют трансплантации печени [147;148]. Проведённая ПЭС осложняется восходящими инфекциями, холангит может стать причиной холангиогенного сепсиса. Даже при эффективной ПЭС, при восстановлении окрашивания стула, фиброз внутривнутрипечёночных желчных протоков продолжается, что приводит к циррозу печени и потребности в трансплантации печени. По мнению *M.-O. Serinet et al 2008*, возраст более 30 дней и высокая степень фиброза связаны с потребностью в трансплантации печени [145]. У большинства пациентов, несмотря на проведённую портоэнтеростомию, прогрессирует фиброз печени и развиваются осложнения [149]. У 47,75% в течение 1ого года выявляются признаки портальной гипертензии [150].

Влияние предшествующей портоэнтеростомии по Касаи на развитие детей отмечают многие исследователи. Однако их выборки – это как правило группы небольшого объёма и смешанной этиологии цирроза.

Нейродинамический исход у детей, выживших с нативной печенью после ПЭС, имеет определённые особенности. Дети в возрасте 12 и 24 мес имели низкие

баллы по шкале Bayley II (The Bayley Scales of Infant Development) в исследовании *V.L.Ng et al, 2017*, неудачная портоэнтеростомия увеличивала риск задержки психомоторного развития в 4 раза [151].

В работе *S.E.Caudle et al 2010*, показан характерный профиль нарушения развития детей младшего возраста после перенесённой портоэнтеростомии по Касаи: значительные задержки дети демонстрировали в общих моторных и речевых навыках, а мелкая моторика и визуальное мышление были относительно сохранными [144].

В дошкольном и младшем школьном возрасте также отмечалось снижение коэффициента интеллекта у детей с билиарной атрезией. Портальная гипертензия была предиктором низкого показателя интеллекта (IQ) у детей 3-12 лет с билиарной атрезией выживших с нативной печенью. Кроме того, мужской пол и более высокий уровень общего билирубина и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) были предикторами сниженного IQ по тесту Векслера. [152] Это исследование согласуется с более ранними выводами *.B.Burgess et al 1982*, на основании обследования 20 детей с билиарной атрезией, отмечена интересная закономерность: дети, перенёвшие ПЭС по Касаи, имели задержку развития, максимально выраженную в возрасте 8-24 мес. Авторы связывают эту закономерность с прогрессирующим заболеванием, многочисленными госпитализациями, повторными операциями, с высоким уровнем медицинского и эмоционального стресса [153].

Трансплантация печени – жизнеспасаящая операция. Она требуется большинству пациентов с билиарной атрезией. Операция трансплантации печени после ПЭС сопряжена с повышенными операционными рисками и более тяжёлым послеоперационным периодом.

В РФ вопрос органного донорства при билиарной атрезии решён в основном за счёт родственной трансплантации [154].

При существующих показаниях и соответствующей подготовке уже в раннем возрасте проводят трансплантацию печени, минуя паллиативный этап портоэнтеростомии. Сроки проведения трансплантации печени положительно

вливают не только на выживаемость, но и на нейрокогнитивный исход [143]. Существует обратное мнение, что проведение трансплантации печени в более позднее время коррелирует с меньшим числом осложнений и имеет высокие показатели выживаемости [155].

Исследования развития детей-реципиентов печени начались после введения детской трансплантации печени в рутинную практику. Авторы демонстрировали высокую степень нарушений развития у детей- реципиентов печени, доходившую иногда до 90% популяции [156]. Такой результат, вероятно, был связан с обязательным включением в протокол лечения портоэнтеростомии по Касаи, и поздним выполнением трансплантации печени. Тогда как в современных источниках нарушение развития описываются только у 15-30% детей-реципиентов печени в смешанных выборках [136]. Кроме того, в исследованиях показано, что увеличение времени персистенции цирроза у детей с билиарной атрезией связано с задержкой развития детей через 12 месяцев после трансплантации печени [157].

Описательные работы чаще выявляли отклонения в развитии у детей с началом заболевания печени на первом году жизни [133].

Проводились попытки поиска предикторов или факторов, влияющих на нейрокогнитивные исходы. Авторы видели, что младенцы с билиарной атрезией, по-видимому, уязвимы к задержкам развития ещё до трансплантации. В частности, младенцы женского пола, по-видимому, были более уязвимы к когнитивным и моторным задержкам по сравнению со своими сверстниками мужского пола [158].

Со временем, благодаря успехам трансплантологии число детей, имеющих различные нарушения развития, сокращалось, но сохранялось превышение по сравнению с популяцией здоровых детей.

Самое большое многоцентровое исследование отдалённых нейрокогнитивных исходов у детей-реципиентов печени проведено совместно в США и Канаде и опубликовано в 2010, участниками исследования были 823 ребёнка с различной патологией: фульмитантной печёночной недостаточностью,

билиарной атрезией, другими холестатическими заболеваниями печени, метаболическими заболеваниями и циррозом печени неуточнённой этиологии [159].

С течением времени происходила детализация нарушений развития: выявлялись нарушения отдельно исполнительных функций, мышления, учебных навыков, поведения. Одно из первых исследований, непосредственно изучающее исполнительные функции у детей, выживших через 10 лет после трансплантации печени, провели *Ee LC et al 2014* в Австралии. Тридцать один процент (4 из 13 детей) трансплантированных пациентов демонстрировали симптомы синдрома дефицита внимания и гиперактивности в отличие от группы контроля [159]. Малый объём выборки указывает на необходимость подтверждения данной гипотезы на репрезентативной выборке.

Авторы указывают на недостаток тестирования детей-реципиентов печени с помощью теста Векслера в связи с несоответствием характеристик нарушений развития тестовым заданиям [160].

В исследовании *L.G.Sorenson et al*, авторы приводят доказательства того, что дети, перенёвшие трансплантацию печени в младенчестве и раннем детстве, подвергаются большему риску когнитивных задержек и проблем с обучением значительно позже первоначального посттрансплантационного периода. 26% детей имели умеренную задержку развития, коэффициент интеллекта (IQ) составлял 71-85, а 4% демонстрировали тяжёлую задержку развития $IQ < 70$ [161].

О роли трансплантации печени в дальнейшем развитии детей мнения разделились. Так, в исследовании *Anna Gold et al 2017*, нарушения развития детей были выявлены до трансплантации печени, и после операции ситуация не менялась [161]. Очевидно, это связано с низкими показателями коэффициента интеллекта у детей, заболевших циррозом в младенчестве, по сравнению с детьми более старшего возраста [116].

Следует отметить, что динамика психомоторного и когнитивного статуса после трансплантации печени практически не изучалась в когорте детей с билиарной атрезией.

1.2.1 Выживаемость после хирургического лечения

Выживаемость детей с нативной печенью после портоэнтеростомии по Касаи по данным российских источников в течение года составляет 82,7%, в течение 5 лет – 42,1% [150]. 5 летняя выживаемость 37,9% показана по данным *Marie-Odile Serinet, 2009* [145]. По данным *Hussainet al 2017*, выживаемость составляет 57% в течение первых 6 мес и 47% - в течение 2х лет [163].

Впервые трансплантация печени по поводу билиарной атрезии ребёнку 3х лет произведена в 1963 году пионером ортотопической трансплантации печени человека Т.Е. Starzl, однако пациент не выжил [164]. Первая успешная ортотопическая трансплантация печени ребёнку, проведённая Т.Е. Starzl, произошла только через 4 года. Это событие принципиально изменило выживаемость детей с билиарной атрезией.

Первую успешную ортотопическую трансплантацию левого латерального сегмента печени провел С. Broelsch в 1989г девочке в возрасте 1г 7мес от родственного живого донора [165].

По опыту НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова показатели одно - и трехлетней выживаемости трансплантата печени составляют 92,1% и 90,9% соответственно [2]. По данным *С.В. Готье 2019 г*, ежегодное число трансплантаций печени детям в РФ остаётся стабильным и держится на уровне 110-130 операций в год, что соответствует выявленной потребности населения в данном методе лечения [166]. В 2020 г в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова было произведено 98 трансплантаций печени детям, их них 85 – родственные. Среди них 45 трансплантаций по поводу цирроза в исходе билиарной атрезии.

Выживаемость и долгосрочные результаты продолжают улучшаться для большинства детей, получающих родственную трансплантацию печени. Это обусловлено совершенствованием хирургической техники, периоперационным уходом и современной иммуносупрессивной терапией.

Долгосрочная выживаемость после трансплантации печени у детей является правилом в настоящее время. Показатели выживаемости улучшаются с каждым годом, тогда как о качестве жизни и когнитивных исходах детей -реципиентов печени информации мало.

1.3 Развитие детей в отдалённом периоде после трансплантации печени

В самом большом исследовании школьной успеваемости с участием 823 детей-реципиентов печени *Susan M. Gilmour et al., 2010*, выявлена связь нескольких факторов с нейрокогнитивным дефицитом в отдалённом периоде после трансплантации печени. Специальные корректирующие педагогические программы требовались в первую очередь детям, имеющим нейрокогнитивный дефицит до трансплантации печени, затем менее значимые факторы были следующими: цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) в первые 6 месяцев после трансплантации, использование циклоспорина А. Авторы указывают на ограничения, связанные с циклоспорином, так в исследовании не учитывалась частота нейротоксических эффектов ингибиторов кальциневрина, в частности судорожного синдрома [159].

Одно из первых исследований уровня образования детей - реципиентов печени провели Midgley, D. E 2000, опросив 51 семью через 2 года после ОТТП у ребёнка. В результате выявили 90% детей с дефицитом развития от лёгкого до тяжёлого, включая не обучаемость, что в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе. Эти данные не коррелировали напрямую с состоянием физического здоровья, все дети были в стабильном состоянии, и не требовали ретрансплантации. [156]. Следует отметить, что в период проведения исследования в протоколы лечения билиарной атрезии был включён обязательный этап портоэнтеростомии по Касаи, что могло отражаться на исходах. При выполнении ПЭС по Касаи негативное влияние печёночной недостаточности на развивающийся мозг ребёнка сохраняется длительное время.

В дальнейших исследованиях отдалённые исходы демонстрировали всё большее число детей, соответствующих нормальному развитию.

1.4 Факторы риска, влияющие на нейрокогнитивные исходы после трансплантации

На роль предикторов нейрокогнитивных нарушений претендовали в первую очередь аммиак и прямой билирубин. Но *I.Wayman et al 1997*, показали отсутствие связи уровня билирубина, аммиака в артериальной крови и протромбинового времени с уровнем развития у детей – реципиентов печени с билиарной атрезией [135]. В разное время на роль факторов риска нарушений развития у детей реципиентов печени претендовали: рост, вес, снижение уровня вит Е, гипербилирубинемия, гипераммониемия, гипопроотеинемия. Ни один маркёр не зарекомендовал себя как надёжный.

Одни из первых исследований *S. M. Stewart et al 1987, 1988 гг.*, показали связь интеллектуальных нарушений у 82% детей реципиентов печени с длительностью болезни, плохим пищевым статусом и дефицитом витамина Е [134], уровнями сывороточного альбумина и билирубина [1].

Susan E. Caudl et al., 2010, показала положительную корреляцию роста детей с билиарной атрезией до трансплантации и задержкой экспрессивной речи [144].

1.5 Обзор методик оценки психомоторного развития

Нарушения, связанные с развитием ребёнка и его поведением - недооценённая проблема в педиатрии. 25% детей общей популяции имеют серьёзные проблемы развития, что проявляется в школьный период трудностями обучения и неспособностью усваивать школьную программу [167;168]. Распространённость специфических расстройств речи в детской популяции составляет 5-10% [169].

Нарушения развития могут быть разделены на изолированные нарушения только одной области: моторной, речевой, коммуникативной, бытовых навыков и

глобальную задержку, когда отстают 2 и более области развития [170]. Речь и коммуникация – важнейшие составляющие нервно-психического развития, которые определяют качество дальнейшей жизни, уровень образования [169].

Ведущее среди нарушений коммуникации - расстройство аутистического спектра (РАС), количество выявляемых случаев возрастает в связи с улучшением диагностических методов. Распространённость РАС 62:10000 по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [171;172] различается в зависимости от страны: 41-210 на 10000 в США, тогда как в Великобритании 12 : 10000 [173]. По данными пилотного эпидемиологического скрининга риска возникновения РАС и других нарушений психического развития, проводимого Минздравом России с 2014 по 2019 гг. в крупнейших регионах РФ (по критериям МКБ-10 – F84.0-F84.8) встречаемость РАС у детей в возрасте до 4 лет составила 18 : 10 000. Показатель распространённости риска возникновения РАС— 1307:10 000 детей в возрасте до 18—48 месяцев жизни в РФ [174].

Соответствие уровня развития ребёнка основным возрастным вехам является основным методом оценки нормального или атипичного паттерна развития. Медицинское наблюдение за развитием не имеет определённых стандартов, поэтому используются шкалы. Широко распространены диагностические шкалы для оценки раннего развития ребёнка начиная с неонатального периода [175].

Денверский тест психомоторного развития II был первым стандартизованным инструментом оценки развития детей, в настоящее время признан устаревшим [167].

Шкала развития младенцев Bayley I-III стандартизирована для использования для детей от 1 до 42 месяца жизни, но имеет ряд ограничений: отсутствие перевода и адаптации версии III на территории РФ, необходимость обучения [176], а также длительность проведения исследования более 60 минут ограничивают применение шкалы у детей в тяжёлом или критическом состоянии. Кроме того, результаты полученные с помощью шкалы Bayley II и III, не коррелируют с дальнейшим когнитивным развитием [177;178].

Шкала интеллектуального развития Гриффитс для детей до 24 мес используется для рутинной практики в Великобритании и других странах Европы [179]. Рут Гриффитс впервые опубликовала свою шкалу в 1954 году. Шкала переведена на русский язык и адаптирована проф. д.м.н. Е.С. Кешишян в виде Теста психомоторного развития по Гриффитс [180]. Суммарная балльная оценка по пяти субшкалам сравнивается с эталоном, на основании чего делается вывод о соответствии фактического уровня развития нормативному. Шкала позволяет оценивать задержку в развитии вплоть до 1 мес.

Шкала интеллектуального развития по Гриффитс для детей 2-8 лет – это вторая часть предыдущей шкалы для детей более старшего возраста. Шкала переведена на русский язык и адаптирована к.м.н. Д.С. Баючниковой [181]. Подсчёт баллов происходит аналогично предыдущей шкале.

Шкала CAT/CLAMS 0-24 мес разработана профессором А.Д.Саруте (Университет Джонса Хопкинса, США) и переведена на русский язык профессором д.м.н. Е.С. Кешишян [182]. Шкала рекомендована к скрининговому использованию при педиатрической оценке развития и занимает всего 7-10 минут. По данной методике отдельно оцениваются формирование навыков решения наглядных (субшкала CAT), речевых задач (субшкала CLAMS) и крупная моторика [175].

Среди отечественных шкал распространена методика Л.Т. Журба и Е.М. Мастюковой 1981г для детей первого года жизни, основанная на календарном методе измерения развития. Суммарный балл сравнивается с эталоном, на основании чего производят оценку. Развитие оценивают по динамическими показателям коммуникабельности, голосовых реакций, безусловных рефлексов, мышечного тонуса, скорости угасания безусловных рефлексов [175].

Скрининговой методикой для диагностики риска развития расстройств аутистического спектра для детей 16-30 мес является Модифицированный тест на аутизм для детей, пересмотренный (M-CHAT- R, 2009 D. Robins, D. Fein, M. Barton, перевод на русский язык: А. Steinberg, I. Shpitsberg) [183]. На основании ответов родителей ребёнка подсчитывается итоговый балл, который

при достижении высоких значений определяет показания для визита к детскому психиатру для дальнейшей верификации диагноза и старта программ раннего вмешательства. Использование методики не требует специального обучения специалиста, занимает мало времени во время визита. Методика рекомендована к рутинному использованию при регулярных медицинских осмотрах [167].

Инструментом диагностического интервью для оценки ребёнка с подозрением на РАС является Пересмотренный опросник аутизма (ADI-R). Вопросы интервью основаны на критериях диагноза на основании международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ -10). После завершения интервью обученный специалист проводит рейтинговую оценку ответов. Диагноз РАС выставляется, если испытуемый набирает больше порогового значения по нескольким субтестам. Недостатком методики является необходимость обучения специалиста и длительность – одно интервью занимает 1,5-2 часа [184].

Экспертный метод диагностики РАС - «План диагностического обследования при аутизме» (ADOS 2) позволяет определить степень выраженности аутистических проявлений у детей с 30 мес. Структурированные виды деятельности и материалы теста позволяют выявить поведенческие симптомы РАС, определить степень их проявления. Тест валидирован в разных странах и имеет высокую специфичность [184 - 188]. Однако каждое исследование длится 3 часа, что ограничивает его использование.

Анализ развития ребёнка имеет важное прогностическое значение, определяя необходимость в программах раннего вмешательства для групп риска.

Заключение

Известно, что тяжёлые соматические болезни, перенесённые в раннем детском возрасте, могут влиять на развитие, поведение детей и их способность к обучению [189]. Нарушения развития и поведения, ментальные нарушения выявляют у детей с хроническими заболеваниями: хронической почечной недостаточностью [190], раком [191], лейкозом [192], а также детей-реципиентов донорской почки [193;194].

Билиарная атрезия с неотвратимым формированием фиброза и цирроза печени приводит к снижению детоксикации метаболитов, хроническому недоеданию, коагулопатии, дефициту факторов роста и избытку провоспалительных цитокинов, что в совокупности оказывает значимое влияние на развивающийся мозг младенца и может способствовать задержке физического и психомоторного развития.

Печёночная энцефалопатия, очевидно влияющая на когнитивные способности пациентов, редко наблюдается у маленьких детей. Критерии этого диагноза размыты у данной категории пациентов. На первый план выходят такие причины задержки развития, как саркопения, анорексия, нейровоспаление и нейродегенерация.

Трансплантация печени потенциально способна остановить нейродегенерацию. Особенности развития детей-реципиентов донорской печени с билиарной атрезией мало изучены и требуют проведения исследований. Поиск факторов риска нарушений когнитивного развития и разработка протокола раннего скрининга нарушений развития позволяет надёжно выявлять детей, нуждающихся в специализированном раннем вмешательстве. Это, в свою очередь, улучшит когнитивные исходы у данной категории детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристики пациентов, включённых в исследование

Исследование выполнено в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова.

В исследовании принял участие 131 ребёнок, перенёсший трансплантацию печени по поводу декомпенсированного билиарного цирроза в исходе билиарной атрезии. Все дети прошли трансплантацию печени в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова за период 2011-2020 гг.

Все дети были разделены на 2 группы: основную и дополнительную.

В основную группу было набрано 83 ребёнка с целью оценки ранних исходов развития. Эти дети перенесли трансплантацию печени по поводу билиарного цирроза в исходе билиарной атрезии за период с мая 2018 года по май 2020 года (36 детей, трансплантированных без предшествующих операций и 47 детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи в возрасте 1-3 месяца жизни). Портоэнтеростомию по Касаи дети проходили в различных региональных и федеральных клиниках Российской Федерации. При обращении в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова детям был установлен диагноз билиарной атрезии с исходом в цирроз печени, осложнённый печёночно-клеточной недостаточностью, портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода, асцитом. У двух пациентов отмечалась клиническая картина явной печёночной энцефалопатии в виде угнетения сознания.

Критерии включения для основной группы:

1. Дети с диагнозом билиарный цирроз в исходе билиарной атрезии МКБ -10 : Q44.2 – Атрезия желчных протоков.
2. Возраст на момент выполнения ортотопической трансплантации печени - до 12 месяцев включительно.

Критерии исключения для основной группы:

1. Отягощённый перинатальный анамнез: асфиксия в родах, ИВЛ после рождения, неонатальные судороги.
2. Иные приобретённые неврологические заболевания влияющие на исходы развития: спонтанное внутримозговое кровоизлияние, эпилепсия, синдром двигательных нарушений.
3. Нейротоксические реакции на введение иммуносупрессантов.

В случае недоношенности паспортный возраст пересчитывался на постконцептуальный.

Распределение детей-реципиентов печени основной группы по подгруппам представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Характеристики детей-реципиентов донорской печени в основной группе

Характеристика	Портоэнтеростомия по Касаи не проведена, n= 36	Портоэнтеростомия по Касаи проведена, n=47
Пол, м:ж (%)	16:20 (45,5:55,5)	20:27 (42,6: 57,4%)
Средний возраст на момент трансплантации печени, месяцы (min-max)	6,5 (4-15)	9,1 (5-24)
Родственная трансплантация, n (%)	35 (97,2)	45 (95,7)
Трансплантация от посмертного донора, n (%)	1 (сплит-трансплантация) (2,8)	2 (в т.ч. 1 – сплит-трансплантация) (4,3)
ABO- несовместимая, n (%)	5 (13,9)	4 (8,5)
PELD среднее значение (min-max)	23 (13 - 44)	28.5 (7 - 34)

Длительность печёночной недостаточности в группе детей, прошедших паллиативный этап, была больше на 2,6 месяца. Большинство детей (95,7% - 97,2%) прошли родственную трансплантацию печени. Значение индекса PELD в группе детей, прошедших паллиативный этап было выше, чем в группе без ПЭС по Касаи, что отражает более тяжёлое состояние. В таблице 4 отражены характеристики родственных доноров.

Таблица 4 - Характеристики родственников доноров в основной группе

Степень родства донора	Портоэнтеростомия по Касаи не проведена, n=36	Портоэнтеростомия по Касаи проведена, n=47
Мать	19 (54,3%)	29 (64,4%)
Отец	11 (31,4 %)	12 (26,7%)
Дядя	2 (5,7%)	3 (6,7%)
Тётя	2 (5,7%)	1 (2,2%)
Сестра	1 (2,9%)	-

Большинство доноров являлись родственниками первой линии родства. Средний возраст доноров в подгруппе детей без портоэнтеростомии по Касаи составил 26,12 лет (18 - 40), в подгруппе детей, прошедших ПЭС по Касаи – 27,42 лет (18 – 48 лет).

В дополнительную группу для оценки отдалённых исходов трансплантации печени были набраны 48 детей школьного возраста, прошедшие трансплантацию печени в связи с билиарным циррозом в исходе билиарной атрезии в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика Шумакова в период с июня 2011 по апрель 2014 года.

Критерии включения дополнительной группы:

1. Дети с диагнозом «билиарный цирроз» в исходе билиарной атрезии. Диагноз в соответствии с международной классификации болезней 10 пересмотра: Q44.2 – Атрезия желчных протоков.
2. Трансплантация печени в анамнезе.
3. Возраст на момент 01.09.2020 года 7 лет 11 мес 29 дней в соответствии с Приказом №458 Министерства просвещения РФ от 02.09.2020 [195].

Критерии исключения дополнительной группы:

1. Отягощённый перинатальный анамнез: асфиксия в родах, ИВЛ после рождения, неонатальные судороги.
2. Иные приобретённые неврологические заболевания, влияющие на исходы развития: спонтанное внутримозговое кровоизлияние, эпилепсия, синдром двигательных нарушений.
3. Нейротоксические реакции на введение иммуносупрессантов.

Подробные характеристики детей реципиентов дополнительной группы представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристики детей-реципиентов донорской печени дополнительной группы

Характеристика	Дополнительная группа, n=48
Пол, м:ж (%)	21: 27 (43,7 : 56,3)
Средний возраст на момент трансплантации печени, месяцы (min-max)	7,22 (4 -15)
Оперативное лечение до трансплантации, n (%)	36 (75)
Родственная трансплантация, n (%)	48 (100)
ABO - несовместимая, n (%)	7 (14,6)
PELD среднее значение (min-max)	19,6 (9-34)

Большинство детей прошли через паллиативный этап ПЭС по Касаи.

Характеристики родственных доноров детей дополнительной группы представлены в таблице 6. Средний возраст родственных доноров составлял 28 лет с разбросом от 18 лет до 41 года.

Таблица 6 - Характеристики родственных доноров дополнительной группы

Степень родства донора, возраст	Дополнительная группа, n=48
Мать	22 (45,9%)
Отец	14 (29,2%)
Тётя	8 (16,7%)
Брат	3 (6,2%)
Дед	1 (2%)

Большинство доноров являлись родственниками первой линии родства.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Неврологический осмотр

Все дети осматривались неврологом в соответствии с профессиональным стандартом 02.046. [196].

Оценка общемозговой симптоматики. Для оценки уровня сознания использовалась Модифицированная шкала комы Глазго для младенцев, Hahn Y.S., 1988 [197].

Менингеальные симптомы оценивались комплексно по наличию следующих показателей: парадоксальная раздражительность, рвота, судорожный синдром, возбуждение или угнетение сознания, выбухание родничка, ригидность затылочных мышц, отсутствие опоры при подвешивании.

Оценка окружности головы детей производилась согласно центильным таблицам.

Оценка черепных нервов включала: исследование ориентировочной реакции на свет, способности к фиксации взгляда и прослеживанию, симметричность глазных щелей, симметричность зрачков и их фотореакции, симметричность лица в покое и при мимических движениях, ориентировочную реакцию на звук, выделение речи матери, локализацию и симметрию языка, мягкого нёба, подвижность нёбной занавески, исследование глоточных рефлексов, движения головы и плеч, оценка фонации.

Оценка двигательной функции. Оценка уровня спонтанной двигательной активности производилась посредством наблюдения за спокойным бодрствованием. Тургор мышц, или их консистенция, оценивался пальпаторно. С целью выявления нарушений пассивного мышечного тонуса производились движения в суставах и оценивались мышечное сопротивление и амплитуда движения. Угол между дистальной и проксимальной частями конечности измерялся для оценки гипермобильности суставов при снижении мышечного тонуса. Для оценки нормального пассивного мышечного тонуса принимались

табличные значения параметра максимального угла разгибания. Характеристики нормального угла разгибания приведены в таблице 7.

Таблица 7 - Показатели нормального пассивного мышечного тонуса, угол разгибания в суставах [198]

Сустав	Угол разгибания, градусы
Разгибание рук в локтевых суставах	До 180
Сгибание в лучезапястных суставах	До 150
Отведение в сторону согнутых бёдер	На 75 в каждую сторону
Разгибание ноги в коленном суставе при согнутом под углом 90 градусов бедре	До 150
Дорсальное сгибание стоп	До 120

Для оценки активного мышечного тонуса оценивались мышечное сопротивление движениям и поза ребёнка в состоянии спокойного бодрствования. Также при оценке мышечного тонуса использовались следующие пробы: проба на тракцию, проба с вертикальным подвешиванием, проба с горизонтальным подвешиванием, проба «складного ножа».

Нами было выделено две степени мышечной гипотонии в зависимости от выполняемых проб: лёгкая и тяжёлая. В таблице 8 приведены характеристики степеней мышечной гипотонии.

Таблица 8 - Характеристики степеней мышечной гипотонии

Симптомы и пробы	Мышечная гипотония	
	Лёгкая	Тяжёлая
Увеличение амплитуды движений в суставах	+	+
Провисание в надплечьях при вертикальном подвешивании	+	+
Поза «лягушки»		+
Поза «складного ножа»		+
Отсутствует удержание головы в горизонтальном подвешивании		+
Не выполняет пробу на тракцию		+
Отсутствие мышечного сопротивления пассивным движениям		+

Мышечная сила в каждой группе мышц оценивалась с помощью шкалы оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований [199].

Для оценки степени истощения мышечной силы использовалась проба на тракцию с тремя повторами.

Оценка сухожильных рефлексов включала исследование бицепитальных, карпорадиальных, коленных и ахилловых рефлексов. Имели значение следующие характеристики: высокие рефлексы, расширение рефлексогенных зон, асимметрия рефлексов.

Оценка потери мышечной массы проводилась с помощью измерения окружности плеча.

Исследование чувствительной сферы включало реакцию на боль (при врачебных манипуляциях), реакцию на прикосновение, на температуру.

Исследование координаторной сферы включало исследование целенаправленных движений: зрительно-моторная координация, выявление атактического синдрома, нистагма, тремора, постуральной неустойчивости.

Исследование безусловных рефлексов: оценивались возрастные периоды угасания безусловных рефлексов и приобретения моторных навыков.

Среди антропометрических показателей, отражающих кахексию и саркопению на этапе подготовки трансплантации, нами учитывались:

1. Масса тела
2. Окружность плеча ниже 3 перцентиля.

Исследование уровня психомоторного развития проведено с помощью Теста Психомоторного развития по Гриффитс (перевод Кешишян Е.С.) для детей до 24 мес, Модифицированного теста на аутизм для детей, пересмотренного (M-CHAT-R, 2009) D.Robins, D. Fein, M.Barton, перевод на русский язык: А. Steinberg, I. Shpitsberg) для детей 16-30 мес. Всем детям в соответствие с возрастом были предложены моторные и немоторные задачи, в выполнении которых не участвовали родственники и персонал. Повторных оценок требовали дети на дооперационном этапе в связи с тяжёлым соматическим состоянием.

2.2.2 Тест психомоторного развития по Гриффитс (перевод и адаптация Кешишян Е.С.) для детей до 24 месяцев

Шкала Интеллектуального развития по Гриффитс является стандартизованным методом диагностики уровня развития ребёнка. Эта шкала широко используется в Великобритании и других странах для оценки уровня психомоторного развития детей от 0 до 8 лет [179,200]. На русский язык шкала переведена проф. д.м.н. Е.С.Кешишян [180,201].

Для оценки ребёнка, согласно этой методике, применяются наблюдение за спокойным бодрствованием, игровая мотивация и неврологический осмотр. Бальная оценка проводится в соответствии с субшкалами крупной моторики, социальной адаптации, слуха и речи, зрительной функции, мелкой моторики, а также способности к действиям с предметами. Каждый моторный и немоторный навык оценивается определённым количеством баллов, затем баллы суммируются, а полученный результат сравнивается с нормативным. На основании этого можно сделать вывод о степени соответствия или несоответствия ребёнка биологическому возрасту.

Все дети до 24 мес были оценены с помощью этой шкалы перед трансплантацией печени и через 1, 3, 6 и 12 мес после трансплантации.

Для объективного сравнения степени отклонения нервно-психического развития детей разного возраста от нормы нами было выделено 3 категории:

1. общий уровень развития соответствует возрасту,
2. развитие задержано в пределах 3х месяцев от нормального,
3. развитие задержано более чем на 3 месяца от нормального.

В таблице 9 представлены числовые характеристики в 3х категориях в соответствии с результатами оценки по Тесту психомоторного развития по Гриффитс.

Таблица 9 - Характеристики категорий развития в зависимости от возраста и полученных результатов по тесту психомоторного развития по Гриффитс (перевод Кешишян Е.С.) для детей до 24 месяцев

Возраст, месяцы	Развитие соответствует возрасту, баллы	Задержка развития в пределах 3х месяцев, баллы	Задержка развития более 3х месяцев, баллы
4	30-60	15-30	<15
5	65-70	20-65	<25
6	75-80	25-74	<25
7	85-90	30-84	<30
8	100-105	65-99	<65
9	110-120	75-109	<75
10	125-130	85-124	<85
11	135-145	100-134	< 100
12	150-155	110-149	<110
13	160-165	125-159	<125
14	170-175	135-169	<135
15	180-185	150-179	<150
16	190-195	160-189	<160
17	200	170-199	<170
18	205	180-204	<180
19	210-215	190-209	<190
20	220-225	200-219	<200
21	230-235	205-229	<205
22	240	210-239	<210
23	245	220-244	<220
24	250-255	230-249	<230

При дальнейших оценках развития в 1,3,6 и 12 мес после трансплантации печени также использовались эти категории для формирования статистических массивов данных.

2.2.3 Модифицированный тест на аутизм для детей, пересмотренный (M-CHAT- R, 2009 D.Robins, D. Fein, M.Barton, перевод на русский язык: A.Steinberg, I. Shpitsberg) для детей 16-30 месяцев

Данный тест является скрининговым инструментом для оценки риска развития Расстройств Аутистического Спектра (РАС) у ребёнка в возрасте 16-30 мес [183, 202]. Опросник состоит из 20 вопросов с вариантами ответа «Да» или «Нет». Опросник заполняет родитель ребёнка получив следующую инструкцию: «Пожалуйста, ответьте на вопросы о Вашем ребёнке. При ответах учитывайте, как обычно ведёт себя ребёнок». Ответ "НЕТ" по всем пунктам, за исключением 2, 5 и 12, указывает на риск РАС; ответ "ДА" для пунктов 2, 5 и 12 указывает на риск РАС. В соответствии с суммой баллов выносятся решения о наличии рисков. Низкий риск РАС – 0-2 балла. Средний риск РАС – 3-7 баллов. Высокий риск РАС – 8-20 баллов. Ребёнок, получивший более 8 баллов, направляется к детскому психиатру для уточняющей диагностики и старта программ раннего вмешательства. Ребёнку, получившему 3-7 баллов, показано проведение дополнительного пошагового интервью (2 часть скрининга) и повторный скрининг через 6 мес.

2.2.4 Опросник школьной успеваемости

С целью изучения отдалённых нейрокогнитивных исходов нами был создан опросник, посвящённый особенностям школьного образования. Опросник был разослан для заполнения семьям, имеющим детей-реципиентов печени, оперированных в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов по поводу билиарного цирроза в исходе билиарной атрезии. Все дети были старше 8 лет и зачислены в школу.

Опросник школьной успеваемости включал 9 вопросов, касающихся возраста поступления в школу, формы получения среднего образования, программы обучения, прохождения психолого-медико-педагогической комиссии до или во время обучения в школе, наличия дополнительного внешкольного образования,

наличия коррекционных педагогических занятий во внешкольное время. Текст опросника представлен в приложении (приложение А).

На основании ответов на вопросы опросника оценивалось число детей, обучающихся по коррекционным и адаптированным программам.

2.2.5 Лабораторные и инструментальные исследования

Все дети с терминальной стадией цирроза печени в исходе билиарной атрезии проходили стандартные процедуры предоперационного обследования перед трансплантацией печени [203].

Учитывались уровни следующих биохимических показателей:

1. общий билирубин;
2. прямой билирубин;
3. альбумин;
4. аланинаминотрансфераза (АЛТ);
5. аспаргатаминотрансфераза (АСТ);
6. щелочная фосфатаза (ЩФ);
7. международное нормализованное отношение (МНО);

Также учитывался балл по шкале PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease Шкала оценки терминальной стадии заболевания печени у детей) [204]. Данная шкала применяется у детей младше 12 лет и позволяет проводить градацию тяжести течения цирроза печени у детей.

Всем детям проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга. Исследование проводилось с использованием 64-срезового компьютерного томографа со скоростью вращения гентри 1 оборот за 0,37 секунды.

При наличии показаний также проводились дополнительные методы обследования: магнитно-резонансная томография головного мозга, электроэнцефалография.

Автор проводила неврологический осмотр детей и оценку с помощью психометрических шкал до трансплантации печени и спустя 1,3,6 и 12 мес после

операции. Инструментальные и лабораторные исследования проводили врачи педиатры и врачи специалисты НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова, электроэнцефалография проводилась в ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ. Запись ЭЭГ осуществлялась на аппарате видео-ЭЭГ мониторинга Nicolet (США) с использованием международной системы наложения электродов «10-20» с применением дополнительных ЭКГ электродов.

2.2.6 Статистические методы

Полученные результаты исследования были собраны в электронную таблицу с помощью Microsoft Office Excel (MicroSoft, США). Все данные обработаны стандартными статистическими методами с помощью программного обеспечения Statistica for Windows 12.0 (TIBCO Software Inc, США). Для статистической обработки были использованы методы непараметрической статистики.

Для анализа проведённой портоэнтеростомии по Касаи и дооперационных биохимических показателей использовались также U- критерий Манна – Уитни, T-тест Стьюдента в зависимости от нормальности распределения выборки.

Анализ связи дооперационных антропометрических и биохимических показателей с развитием детей проводился отдельно для всех точек измерения: 1 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев и 12 месяцев после трансплантации печени. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом. Для изучения связи количественных и качественных характеристик применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для анализа связи факторов риска, таких как портоэнтеростомия по Касаи, на качественный исход двух и более независимых выборок, а именно - детей с нормальным и отклоняющимся развитием, использовались критерий Пирсона Хи-квадрат, отношение шансов.

Уровень значимости был принят на уровне 95%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Глава 3. АНАЛИЗ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

3.1 Результаты исследования развития детей до трансплантации печени и в течение 12 месяцев после проведения трансплантации печени

3.1.1 Клинико-синдромологическая диагностика детей с билиарным циррозом в исходе билиарной атрезии в период подготовки к трансплантации печени

Все дети осмотрены неврологом в течение 1 недели до трансплантации печени. Дети с трудом выдерживали осмотр. Среди обследованных 33 ребёнка, (39,7%), имеющие отставание в развитии или регресс моторных навыков, требовали повторного проведения осмотра.

Возраст детей в исследовании на момент трансплантации печени колебался от 4 до 12 мес. Дети, прошедшие паллиативный этап, демонстрировали более низкие значения веса и окружности плеча, чем дети без ПЭС по Касаи, что согласовывалось с более высоким показателем тяжести печёночной недостаточности (PELD). В таблице 10 представлены основные характеристики детей.

Сравнительный анализ показал, что в подгруппе детей, прошедших портоэнтеростомию по Касаи, средний возраст на момент трансплантации печени был на 2,6 месяца больше по сравнению с детьми без ПЭС по Касаи ($p=0,011$).

Таблица 10 - Характеристики пациентов в подгруппах

Характеристики	ПЭС по Касаи не проводилась, n=36	ПЭС по Касаи проводилась, n=47	Достоверность
Возраст на момент трансплантации печени, месяцы (min-max)	6,5 (4-15)	9,1 (5-24)	<i>p = 0,011</i>
Кол-во детей с окружностью плеча <3 перцентиля, n (%)	17 (47)	23 (48)	<i>p = 0,06</i>
PELD среднее значение (min-max)	23 (13 - 44)	28.5 (9 - 34)	<i>p = 0,075</i>
Средняя масса тела перед трансплантацией, кг (min-max)	6,7 (5,3 – 9,3)	6,9 (5,0 – 10,5)	<i>p = 0,34</i>
Печёночная энцефалопатия, n (%)	1 (2,8)	1 (2,1)	<i>p = 0,1</i>

*ПЭС – портоэнтеростомия, PELD - Pediatric End-Stage Liver Disease, Шкала оценки терминальной стадии заболевания печени у детей

Уровень сознания. 81 ребёнок (97,6%) находились в ясном сознании, адекватно возрасту реагировали на осмотр, что соответствовало 15 баллам Модифицированной шкалы комы Глазго для младенцев до 1 года. Дети спонтанно открывали глаза, улыбались, следили за предметом, гулили или лепетали в ответ на голос, проявляли спонтанную и целенаправленную двигательную активность.

У двух детей (2,4%) отмечались признаки явной печёночной энцефалопатии с картиной угнетения сознания в виде оглушения. Дети выглядели вялыми, сонливыми, двигательно заторможенными, внимание привлекалось не сразу или быстро истощалось, реакция на игрушку или речь была замедлена, мимика - обеднена. Вместо лепета или гуления отмечался раздражительный или слабый плач. Спонтанные и целенаправленные движения отсутствовали, но дети

отдёргивали конечности при прикосновении. По Модифицированной шкале комы Глазго для младенцев до 1 года это соответствовало 13-14 баллам.

В таблице 11 представлены основные биохимические параметры двух детей с клинической картиной печёночной энцефалопатии.

Таблица 11 - Биохимические параметры детей с явной печёночной энцефалопатией на этапе подготовки к трансплантации

ПЭС Касаи	Прямой билирубин, мкмоль/л	Общий билирубин, мкмоль/л	МНО	АЛТ	АСТ	ГГТ	ЩФ	Альбумин, г/л *	PELD
Да	237,6	568,5	1,61	126,4	190,6	64,5	514	41,5	34
Нет	345,1	902,1	1,8	77	143	46,8	376	34,2	44

* на фоне проводимой заместительной терапии.

ПЭС – операция портоэнтеростомии, PELD – Pediatric End-Stage Liver Disease

Исследование формы и размеров головы. Форма черепа у всех детей была с правильным пропорциональным соотношением продольного и поперечного размеров, т.е. отмечалась мезоцефалия. Отмечалась диспропорция в размерах туловища и головы за счёт снижения мышечной массы. Визуально складывалось впечатление о макрокапутии, тогда как при объективных измерениях абсолютные показатели окружности головы и прирост длины окружности соответствовал норме. Окружность головы всех детей соответствовала 10-90 центилям.

При пальпации большого родничка ощущалась пульсация, что соответствовало норме. Выпячивание или набухание родничка не фиксировалось ни в одном измерении. Размеры большого родничка колебались от 1x1 см до 3,5x3,5 см.

Менингеальная симптоматика. Среди исследуемых детей не было зафиксировано ни одного случая положительных менингеальных симптомов.

Исследование черепно-мозговых нервов. Все дети фиксировали взгляд и прослеживали по горизонтали, вертикали и по кругу. Зрачковых и глазодвигательных нарушений выявлено не было. Функция лицевого нерва была сохранна у всех детей, однако большинство детей демонстрировали скудность мимики, грустное или страдальческое выражение лица. Дети сосали из бутылочки, но быстро истощались. Объём питания был снижен за счёт асцита.

Интервал приёма был пищи уменьшен до 1-2 часов, объём порции смеси или грудного вскармливания был снижен на 25%-50%. Дети не срыгивали, удерживали весь объём питания. Глотание и глоточные рефлексy были не нарушены. Мышцы языка были развиты симметрично, язык находился в полости рта по средней линии. С корня языка вызывались живые глоточные рефлексy, мягкое нёбо было подвижно. Объём движения головы был полным, но движения быстро истощались. Дети с признаками печёночной энцефалопатии получали питание через назогастральный зонд и внутривенно.

Исследование объёма движений. Спонтанная двигательная активность соответствовала уровню функционирования ребёнка. У двоих детей с клиникой печёночной энцефалопатии спонтанная двигательная активность была снижена.

При пальпации мышцы были дряблыми, мягкой консистенции, хорошо растягивались у всех детей.

Объём пассивных движений был увеличен за счёт мышечной гипотонии и переразгибания в суставах. Мышечная гипотония у всех детей была представлена в виде диффузного снижения мышечного тонуса без преобладания в отдельных мышечных группах.

Проба на тракцию также показывала снижение мышечного тонуса: голова отклонялась назад, группирование происходило с паузой, дети подтягивались на вытянутых руках.

При пробе с вертикальным подвешиванием голова детей отклонялась назад, надплечья провисали, ноги не подтягивались к животу.

Мышечное сопротивление пассивным движениям полностью отсутствовало у 40 детей: у 17 детей (42,5%) подгруппы без ПЭС по Касаи и 23 ребёнка (57,5%) подгруппы с ПЭС Касаи. Эти же дети находились в позе лягушки с полным отведением бёдер до 90 градусов и могли достать ногой до уха, т.е. проходили пробу «складного ножа». В пробе с горизонтальным подвешиванием эти дети не поднимали голову и повисали. В пробе на тракцию дети не могли подтянуться или подтягивались не полностью

Остальные дети: 19 – из группы без ПЭС по Касаи и 24 – из группы с ПЭС по Касаи демонстрировали мышечную гипотонию в более лёгкой форме. Они показывали увеличение амплитуды движений в суставах: выше 180 градусов в локтевых, выше 150 градусов в лучезапястных суставах, провисали в надплечьях при вертикальном подвешивании. Распределение детей по подгруппам в зависимости от степени нарушения мышечного тонуса представлено в таблице 12.

Таблица 12 - Степени мышечной гипотонии в подгруппах

Степень мышечной гипотонии	Портоэнтеростомия по Касаи не проводилась, n=36	Портоэнтеростомия по Касаи проводилась, n=47	Достоверность
Лёгкая, n (%)	19 (52,8)	24 (51)	$p = 0,88$
Тяжёлая, n (%)	17 (47,2)	23 (49)	$p = 0,88$

Степень выраженности мышечной гипотонии не различалась в подгруппах.

Исследование мышечной силы. Дети не демонстрировали двигательных нарушений, однако за счёт миопатии на фоне декомпенсации цирроза истощение мышц наблюдалось очень быстро. При первом проведении пробы на тракцию дети подтягивались или демонстрировали попытку подтягивания, тогда как при повторных пробах попытки отсутствовали. В таблице 13 представлены частота выполнения пробы на тракцию.

Таблица 13 - Частота выполнения пробы на тракцию

Количество выполненных подходов	Портоэнтеростомия по Касаи не проводилась, n=36	Портоэнтеростомия по Касаи проведена, n=47	Достоверность
Проба на тракцию выполнена 3/3 раза, n (%)	8 (22,3)	10 (21,3)	$p = 0,91$
Проба на тракцию выполнена 2/3 раза, n (%)	11 (30,5)	14 (29,7)	$p = 0,94$
Проба на тракцию выполнена 1/3 раз или отмечалась попытка выполнения, n (%)	17 (47,2)	23 (49)	$p = 0,87$

Степень выраженности снижения мышечной силы не различалась в подгруппах.

Исследование окружности плеча. Измерение сантиметровой лентой проводилось на уровне наибольшего уплотнения двуглавой мышцы плеча при расслабленной руке. У 17 (47%) детей не прошедших паллиативный этап ПЭС по Касаи, отмечена уменьшенная окружность плеча (ниже 3 центиля) против 23 (49%) детей прошедших паллиативный этап.

Исследование сухожильных рефлексов. Все дети демонстрировали сухожильные рефлексы соответствующие уровню мышечной гипотонии. Тогда как гиперрефлексии не наблюдалось даже у детей с клиникой печёночной энцефалопатии.

Исследование функций тазовых органов. У детей обеих подгрупп не было выявлено нарушений функций тазовых органов центрального или периферического генеза.

Исследование темпов развития. Угасание безусловных рефлексов происходило согласно биологическому возрасту в обеих подгруппах детей. В 4 мес не фиксировались: рефлекс опоры и автоматической ходьбы, асимметричный шейный тонический и симметричный шейный тонический рефлексы. В 4 мес была хорошо выражена зрительно-моторная координация: все дети фиксировали взор на предмете и совершали целенаправленные действия руками для захватывания предмета. В 6 мес дети переворачивались на бок или полностью на живот. Следует отметить, что если навык переворота был сформирован, однако с нарастанием асцита переовроты стали физически затруднены, то ребёнок всё равно считался освоившим данный навык. Не могли перевернуться дети, имевшие тяжёлую степень мышечной гипотонии – всего 22 ребёнка. В группе детей без ПЭС по Касаи не переворачивались 10 детей (27,8%), и 12 детей (25%) из подгруппы перенёсших ПЭС по Касаи.

Использование психометрической шкалы. Дети оценивались с помощью Шкалы Психомоторного развития Гриффитс (в переводе Е.С.Кешишян). 34 ребёнка демонстрировали задержку развития: 14 детей без паллиативного этапа и 32 ребёнка подгруппы ПЭС по Касаи. Тогда как показатели уровня развития мелкой моторики, речевого и социального развития, были представлены в

соответствии с возрастом, выявлены отклонения в показателях моторного развития. Разница в подгруппах была статистически достоверной ($p=0,0018$). На рисунке 1 представлено число детей на этапе подготовки к трансплантации печени с нормальным и отклоняющимся от нормы развитием в зависимости от проведения паллиативного этапа ПЭС по Касаи.

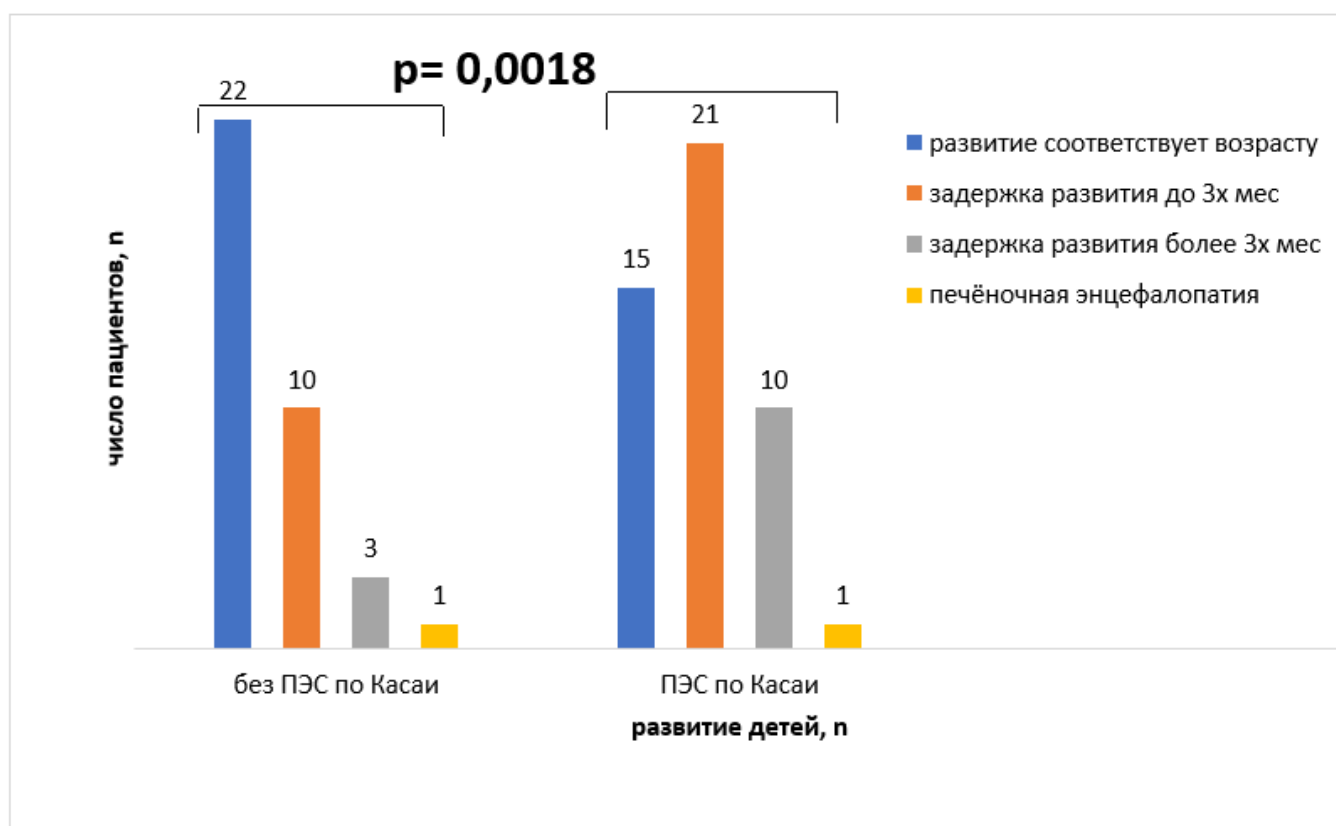


Рисунок 1 - Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии на этапе подготовки к трансплантации в подгруппах (ПЭС – портоэнтеростомия)

Различие детей с задержкой развития в подгруппах в зависимости от проведения ПЭС по Касаи были статистически достоверными.

Нами был проведён анализ наличия задержки развития в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. В таблице 14 приведены анализируемые данные.

Таблица 14 – Анализ наличия задержки развития детей на этапе подготовки к трансплантации печени в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи

Показатель	Категория исхода	Наличие задержки развития		Достоверность
		Задержка развития	Развитие соответствует возрасту	
ПЭС по Касаи, абс (%)	Проведена ПЭС по Касаи	32 (68)	15 (32)	<i>p = 0,0018*</i>
	Не проводилась ПЭС по Касаи	14 (39)	22 (61)	

*- различия показателей статистически связаны ($p < 0,05$)

ПЭС – портоэнтеростомия

На рисунке 2 представлено наглядное графическое отображение данных.

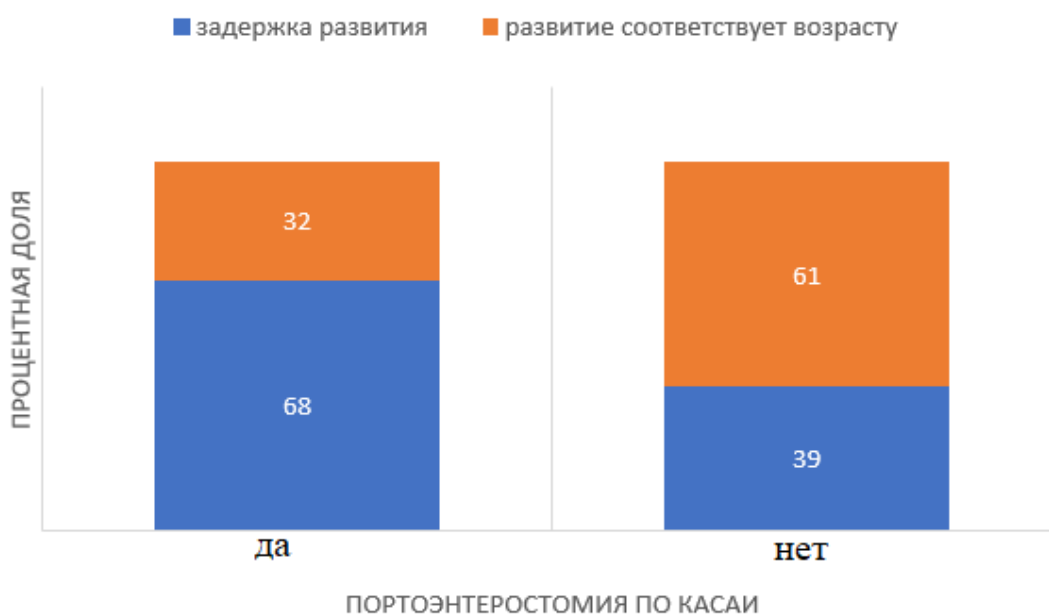


Рисунок 2 – Анализ наличия задержки развития в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи

Шансы задержки развития на этапе подготовки к трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 3,3 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,35-8,31).

Степени регресса моторного развития у детей в подгруппах продемонстрированы в таблице 15.

Таблица 15 - Задержка темпов прироста моторных навыков у детей до 12 месяцев перед трансплантацией

Потеря навыка	ПЭС по Касаи не проводилась n=36	ПЭС по Касаи проводилась n=47	Достоверность
Не удерживали голову старше 3 мес, n (%)	6 (16,7)	6 (12,8)	$p = 0,62$
Не переворачивались после 5 мес, n (%)	10 (27,8)	12 (25,5)	$p = 0,82$

*ПЭС - портоэнтеростомиа

Подгруппы статистически не отличались по регрессу моторных навыков.

Исследование чувствительной сферы. Болевая реакция была отмечена у всех детей при проведении медицинских манипуляций, таких как пункция периферической вены. Также была сохранена реакция на прикосновение в том числе и предметов разной температуры.

Исследование координаторной функции. Зрительно-моторная координация была сформирована у всех детей. Тремор и астериксис хорошо описанные у взрослых с печёночной энцефалопатией не наблюдались у детей с клиникой печёночной энцефалопатии.

Таким образом, дети с циррозом печени в исходе билиарной атрезии, готовящиеся к трансплантации печени, имеют особенности неврологического статуса: диффузная мышечная гипотония от лёгкой до тяжёлой степени, задержка психомоторного развития, с разбросом отставания от 1 до 5 месяцев, 25-27% детей утратили навык переворота, 12%-17% детей утратили навык удержания головы. Шансы задержки развития на этапе подготовки к трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 3,3 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,35-8,31).

3.1.2 Результаты инструментальных обследований до трансплантации печени

Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга проводилась всем детям на этапе подготовки к трансплантации печени. Неспецифические изменения были найдены в 6 случаях. У одного ребёнка 9 месяцев данных о перенесённом остром нарушении мозгового кровообращения или черепно-мозговой травме выявлена субарахноидальная киста в правой лобной доле 5,6x4,2x3,1мм. Этот ребёнок в 9 месяцев жизни успешно перенёс родственную трансплантацию без предшествующего паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи. В послеоперационном периоде осложнений зафиксировано не было. Темпы восстановления и набора новых психомоторных навыков у ребёнка не отличались от детей подгруппы без ПЭС Касаи. Через 12 месяцев после трансплантации уровень общего развития был оценён на 235 баллов, что соответствовало нормальному показателю его возраста - 21 месяцам.

Расширение наружных ликворных пространств без блока ликвородинамики по данным мультиспиральной компьютерной томографии найдено у 5 детей младше 5 мес в обеих подгруппах. Подобные изменения трактовались как неспецифические и связанные с ростом и созреванием.

Видео -электроэнцефалография проводилась одному ребёнку в возрасте 8 мес, имевшему в анамнезе указание на фебрильные судороги на фоне холангита. Этот ребёнок прошёл паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи и неоднократно получал лечение по поводу рецидивирующего холангита. При проведении электроэнцефалографии электрогенез не отличался от возрастной нормы. Однако на период введения ингибиторов кальциневрина ребёнок получил коротким курсом Леветирацетам 20 мг/кг/сут в 2 приёма. После отмены Леветирацетама судорожные приступы не отмечались. В посттрансплантационном периоде данный ребёнок восстановил полностью дооперационный психомоторный статус, и через 3 и 6 мес демонстрировал

активный набор моторных навыков. Через 12 мес после трансплантации его уровень развития соответствовал 20 мес (220 баллов по Тесту психомоторного развития по Гриффитс), что соответствовало возрастной норме.

3.1.3 Анализ антропометрических и биохимических дооперационных показателей у детей с билиарной атрезией, перенёсших портоэнтеростомию по Касаи

Нами проведён сравнительный анализ медиан биохимических и антропометрических показателей до трансплантации печени и их связь с уровнем развития детей после трансплантации в определённые моменты времени (1, 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации печени).

Медиана уровня прямого билирубина в подгруппе детей без портоэнтеростомии по Касаи составляла 184,1 [142,15 – 237,6] мкмоль/л, тогда как в группе детей с проведённой портоэнтеростомией по Касаи показатели были меньше – 124,8 [84,3 – 162,4] мкмоль/л. На рисунке 3 представлен сравнительный анализ медиан уровне прямого билирубина в подгруппах иллюстрирует разницу между подгруппами. ПЭС по Касаи умеренно влияет на уровень прямого билирубина до трансплантации ($r=0,6$, $p=0,003$). В подгруппе ПЭС Касаи уровень прямого билирубина в среднем ниже на 59,3 ммоль/л чем в группе без ПЭС Касаи.

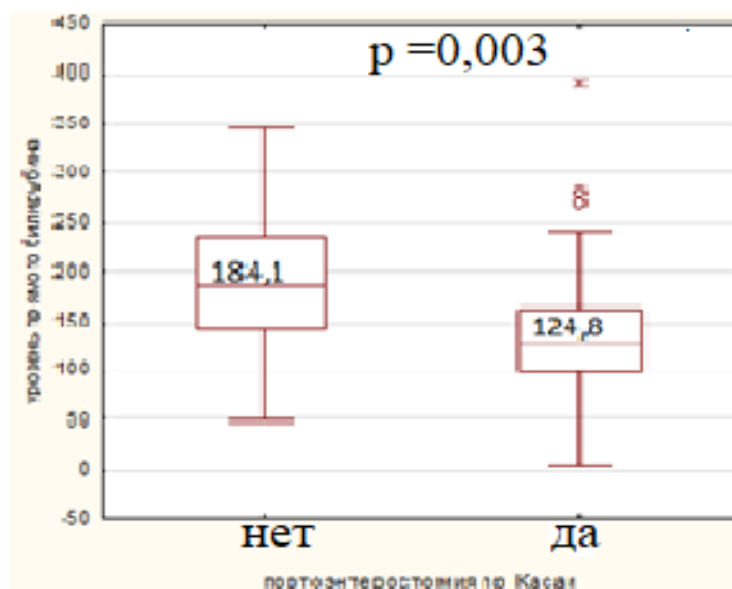


Рисунок 3 - Медианы уровней прямого билирубина (мкмоль/л) в подгруппах

Показатели прямого билирубина ниже в подгруппе детей, перенёсших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи.

Медиана уровня общего билирубина в подгруппе детей без портоэнтеростомии по Касаи составляла 472,3 [363-568,3] мкмоль/л, тогда как в группе детей с проведённой портоэнтеростомией по Касаи показатели также были меньше – 314,6 [220,4 – 436] мкмоль/л ($r=0,7$, $p=0,001$). Графическое отражение сравнительного анализа в подгруппах представлено на рисунке 4. В подгруппе ПЭС Касаи уровень общего билирубина в среднем на 157,7 мкмоль/л ниже чем в группе без ПЭС Касаи.

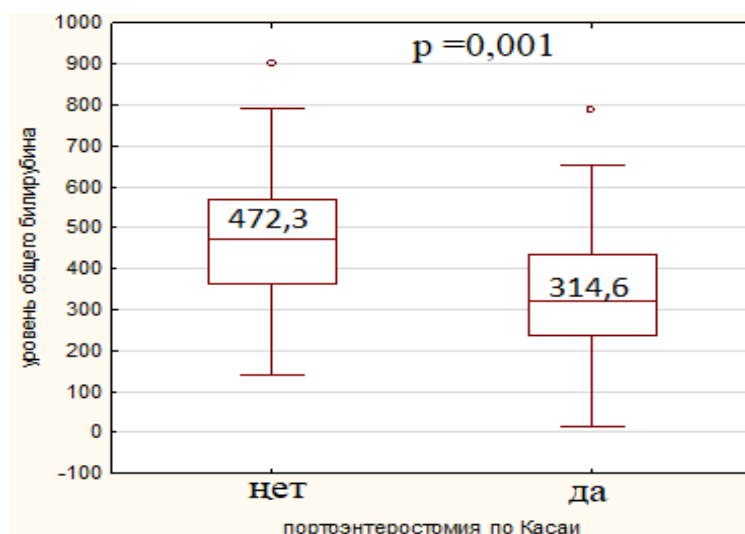


Рисунок 4 - Медианы уровней общего билирубина (мкмоль/л) в подгруппах

Уровень прямого билирубина был ниже у детей подгруппы ПЭС по Касаи.

У детей, прошедших паллиативный этап, показатели общего и прямого билирубина были ниже, чем у детей без ПЭС по Касаи.

Исследование других маркёров не выявило достоверной разницы в подгруппах, в зависимости от выполнения паллиативного этапа ПЭС по Касаи.

В подгруппах не выявлено разницы по следующим показателям: предоперационный уровень АЛТ ($p=0,38$), АСТ ($p=0,072$), ГГТ ($p=0,06$), ЩФ ($p=0,11$), альбумин ($p=0,48$) и МНО ($p=0,38$). Разницы в подгруппах не выявлено также для уровня послеоперационных осложнений ($p=0,25$), индекса PELD ($p=0,79$), окружностью плеча ниже 3 перцентиля ($p=0,73$).

Таким образом, у детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, отмечается низкий уровень прямого и общего билирубина. ($p=0,003$, $p=0,001$ соответственно).

3.1.4 Клинические характеристики детей после трансплантации печени

Все дети перенесли трансплантацию печени. У 80 детей был родственник донор первой или второй степени родства. В 9 случаях проведена АВО-несовместимая трансплантация. Все дети получали стандартный протокол иммуносупрессии. Нейротоксичности на фоне ингибиторов кальциневрина не было зафиксировано.

Среди послеоперационных осложнений выделяли: инфекционные, хирургические, сосудистые, неврологические и иные. Бремя осложнений, в большей степени – инфекционных, было выше у детей, перенёсших паллиативный этап перед трансплантацией печени. В таблице 16 приведён спектр послеоперационных осложнений и частота их встречаемости в зависимости от подгруппы.

Таблица 16 - Спектр послеоперационных осложнений

Вид послеоперационного осложнения	Портоэнтеростомия по Касаи не проведена, n=36	Портоэнтеростомия по Касаи проведена, n=47
<i>Всего осложнений</i>	<i>18</i>	<i>32</i>
Холангит	6	8
Раневая инфекция	1	4
Сепсис	0	1
ЦМВ-гепатит	0	1
ЖКК	3	1
Гиперспленизм	0	1
Стеноз артерии трансплантата	2	2
Тромбоз портальной вены	2	1
Спаечная кишечная непроходимость	1	0
Ателектаз доли лёгкого	1	5
Острая дыхательная недостаточность	1	2
Гидроторакс	0	1
Лимфорей	0	3
Отторжение	1	2
3 осложнения	1	1
2 осложнения	2	5

*ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

Анализ количества послеоперационных осложнений не выявил статистической разницы в подгруппах детей через 1 месяц после трансплантации печени ($p=0,65$).

Таким образом, у детей перенёсших ОТПП после паллиативного этапа было больше инфекционных осложнений, ателектаза доли лёгкого и двух осложнений одновременно. Однако, послеоперационные осложнения не влияли на восстановление психомоторного статуса через 1 месяц после трансплантации печени ($p=0,65$).

Восстановление после трансплантации начиналось с наращивания мышечной массы и увеличения мышечного тонуса. Уже к концу первого месяца после трансплантации большинство детей восстанавливали свой дооперационный максимум психомоторного развития и начинали осваивать новые навыки.

Через 1 мес после трансплантации 15 детей (32%) из группы паллиативного этапа и только 2 детей (5,6%) из группы без паллиативного этапа имели задержку развития в пределах 3х месяцев. Разница в группах была статистически достоверной, $p= 0,04$. На рисунке 5 представлена динамика психомоторного развития через 1 месяц после трансплантации.

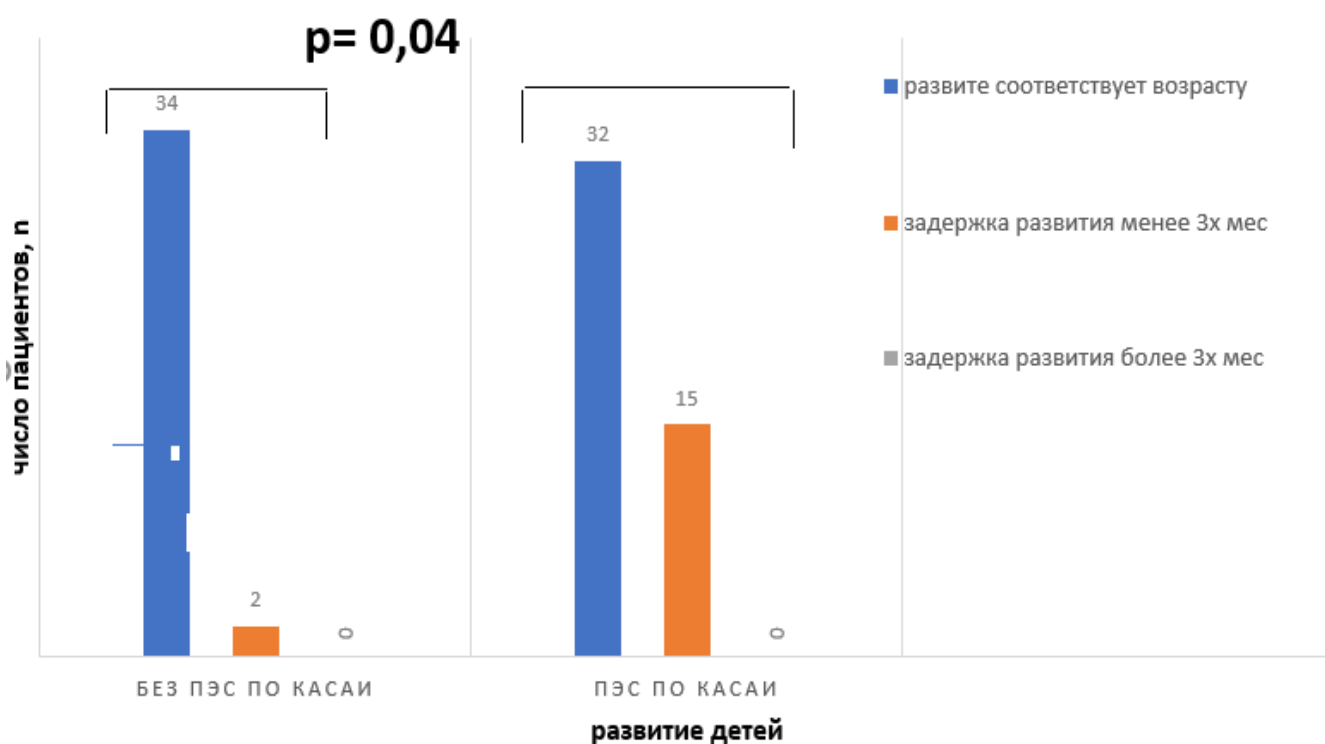


Рисунок 5 - Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии через 1 месяц после трансплантации в подгруппах (ПЭС – портоэнтеростомия)

Нами был проведён анализ наличия задержки развития у детей через 1 месяц после ОТТП в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. В таблице 17 приведены анализируемые данные. Шансы задержки развития на этапе подготовки к трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 7,9 раз выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,68-37,6).

Через 1 месяц после трансплантации печени дети без паллиативного этапа демонстрировали лучшие темпы восстановления, чем дети, прошедшие ПЭС по Касаи. Разница между группами была статистически достоверной.

Таблица 17 – Анализ наличия задержки развития детей через 1 месяц после трансплантации печени в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи

Показатель	Категория исхода	Наличие задержки развития		Достоверность
		Задержка развития	Развитие соответствует возрасту	
ПЭС по Касаи, абс (%)	Проведена ПЭС по Касаи	15 (32)	32 (68)	$p = 0,04^*$
	Не проводилась ПЭС по Касаи	2 (5,6)	34 (94,4)	

*- различия показателей статистически связаны ($p < 0,05$)

На рисунке 6 представлено наглядное графическое отображение данных.

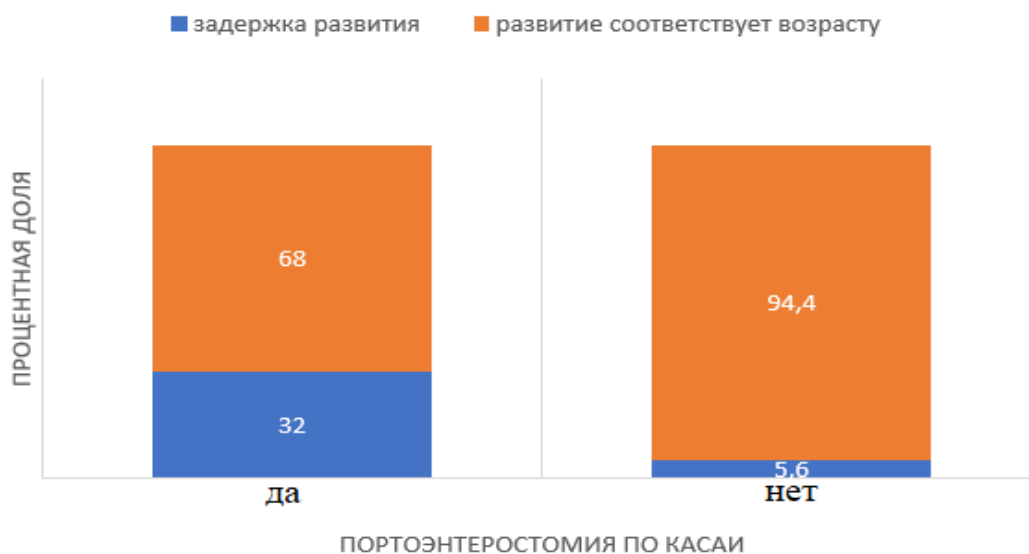


Рисунок 6 – Анализ наличия задержки развития через 1 месяце после трансплантации печени в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи

Настоящий скачок развития происходил между первым и третьим месяцем после трансплантации. В домашних условиях активно шло восстановление мышечной массы, мышечной силы и набор моторных навыков. Именно быстрый темп набора моторных навыков мы видели на амбулаторном визите через 3 месяца после трансплантации. Функция трансплантата у детей была удовлетворительная. В

группе ПЭС по Касаи 15 (39,1%) детей имели задержку развития в пределах 3х месяцев против 7 детей (19,5%) в группе без паллиативного этапа. 3 ребёнка (6,4%), прошедшие паллиативный этап, демонстрировали задержку развития более 3х месяцев. Рисунок 7 иллюстрирует эти показатели.

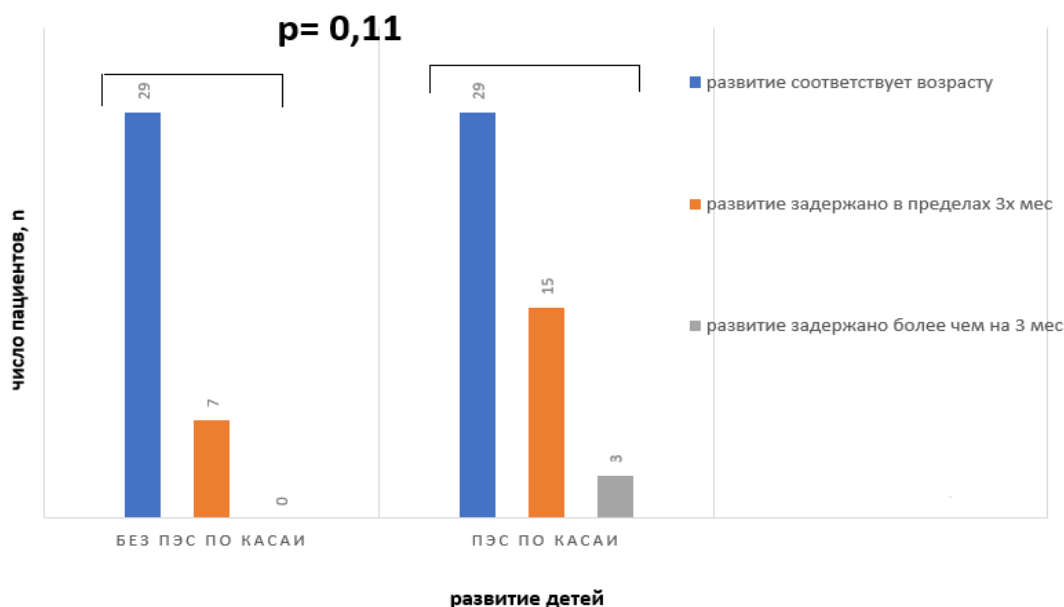


Рисунок 7 - Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии через 3 месяца после трансплантации печени в подгруппах (ПЭС - портоэнтеростомия)

Развитие детей в подгруппах не отличалось через 3 месяца после трансплантации печени.

Через полгода после трансплантации становилась заметной разница развития в подгруппах, а именно: дети, прошедшие паллиативный этап, останавливались или значительно замедлялись в развитии по сравнению с детьми без ПЭС по Касаи. Разница была заметна не только в крупной моторике и наборе двигательных навыков, но и в первую очередь в предречевом и социальном развитии. Функция трансплантата у детей была удовлетворительной. 38,3% детей, прошедших паллиативный этап ПЭС по Касаи, через полгода после трансплантации не ходили, не использовали простые слова, для коммуникации с родителями применяли крик, 3 детей (6,4%) не использовали указательный жест. Это прогностически настораживало в отношении глобальных расстройств развития или формирования расстройств аутистического спектра. Разница в подгруппах была статистически

значимой, $p=0,02$. На рисунке 8 представлена разница в развитии детей между подгруппами.

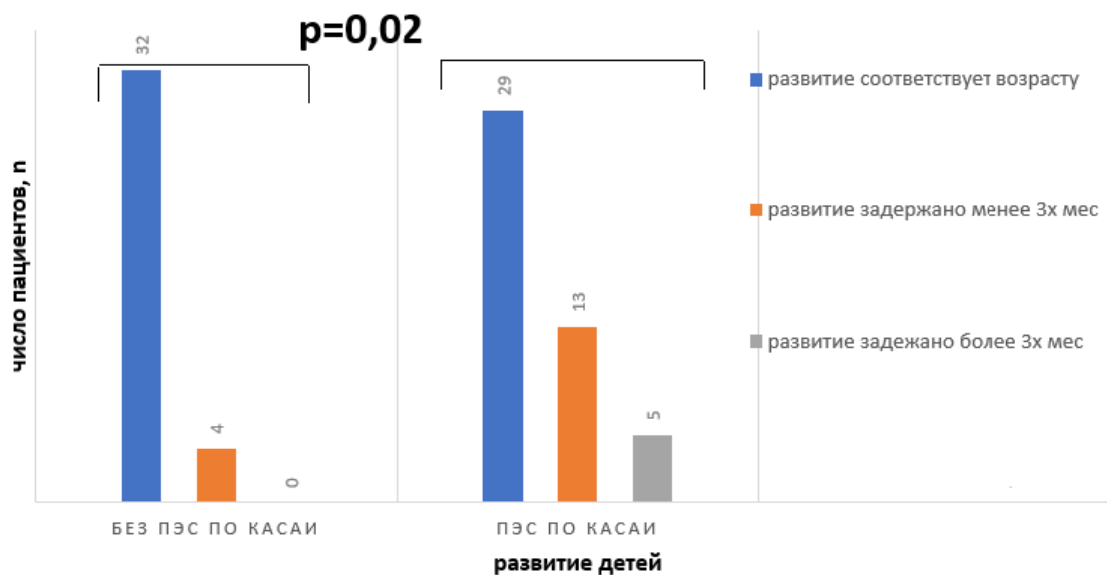


Рисунок 8 - Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии через 6 месяцев после трансплантации печени в подгруппах (ПЭС - портэнтеростомия)

Дети, прошедшие трансплантацию печени после ПЭС по Касаи, имели худшие показатели развития через 6 месяцев после трансплантации печени в сравнении с детьми без ПЭС по Касаи.

Нами был проведён анализ наличия задержки развития детей через 6 месяцев после трансплантации печени в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. В таблице 18 приведены анализируемые данные.

Таблица 18 – Анализ наличия задержки развития детей на этапе подготовки к трансплантации печени в зависимости от проведения паллиативного этапа портэнтеростомии по Касаи

Показатель	Категория исхода	Наличие задержки развития		Достоверность
		Задержка развития	Развитие соответствует возрасту	
ПЭС по Касаи, абс (%)	Проведена ПЭС по Касаи	18 (38)	29 (62)	$p = 0,02^*$
	Не проводилась ПЭС по Касаи	4 (11)	32 (89)	

*- различия показателей статистически связаны ($p<0,05$)

На рисунке 9 представлено наглядное графическое отображение данных.

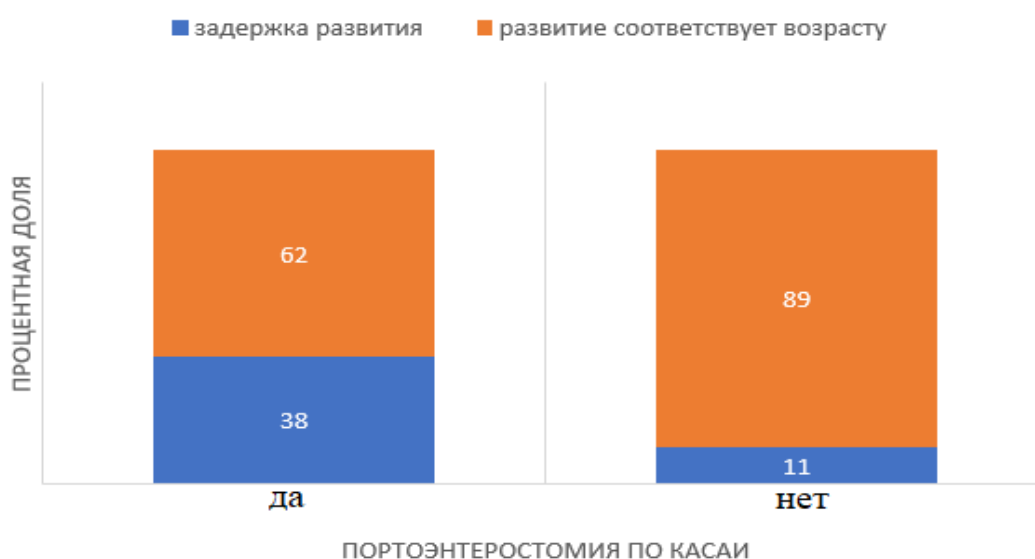


Рисунок 9 – Анализ наличия задержки развития в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи

Шансы задержки развития на этапе через 6 месяцев после трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 4,9 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,5-16,39).

Через 12 месяцев после трансплантации печени различия между группами стали очевидными. В подгруппах не было детей, требующих ретрансплантации печени. В группе детей без портоэнтеростомии по Касаи 6 детей (16,7%) отмечали задержку развития менее 3х месяцев, из них: 1 ребёнок демонстрировал задержку психо-речевого развития без риска PAC, 2 ребёнка имели риск PAC (4 и 9 баллов по шкале M-CHAT-R, средний и высокий риск соответственно), а также 1 ребёнок демонстрировал неаутистический регресс развития, остальные 2 детей имели темповую задержку формирования экспрессивной речи.

В группе прошедших паллиативный этап ПЭС по Касаи 8 детей демонстрировали задержку развития более 3х месяцев и 14 детей имели задержку менее 3х мес – всего 22 ребёнка (46,8%). Разница в подгруппах в отношении числа детей с задержкой развития была статистически значимой, $p=0,01$. При сравнении подгрупп с использованием критерия Пирсона Хи-квадрат выяснилось,

что у детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, достоверно отличаются показатели нормального и задержанного развития через 12 месяцев после трансплантации печени, $p=0,003$.

Рисунок 10 иллюстрирует разницу между развитием детей в подгруппах.

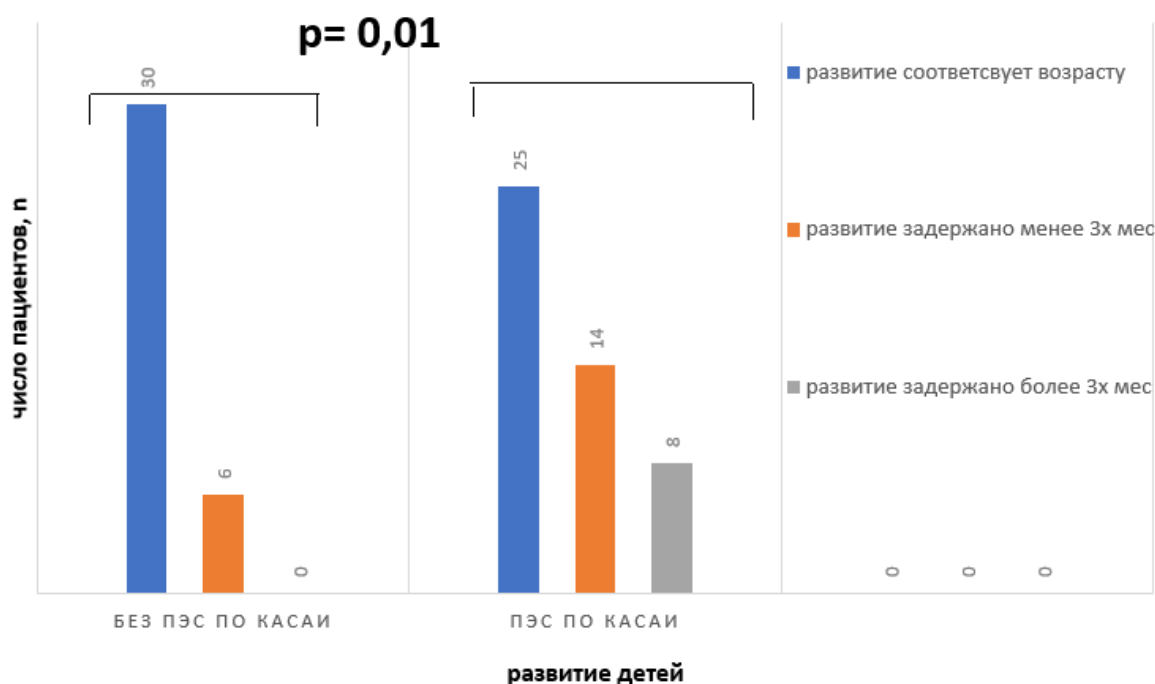


Рисунок 10 - Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии через 12 месяцев после трансплантации печени в подгруппах (ПЭС - портоэнтеростомия)

Дети, прошедшие паллиативный хирургический этап, в 46,8% случаев имели задержку развития через 12 месяцев после трансплантации печени в сравнении с детьми без ПЭС по Касаи.

Нами был проведён анализ наличия задержки развития детей через 12 месяцев после трансплантации печени в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. В таблице 19 приведены анализируемые данные.

Шансы задержки развития через 12 месяцев после трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 4,4 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,54-12,5).

Таблица 19 – Анализ наличия задержки развития детей через 12 месяцев после трансплантации печени в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи

Показатель	Категория исхода	Наличие задержки развития		Достоверность
		Задержка развития	Развитие соответствует возрасту	
ПЭС по Касаи, абс (%)	Проведена ПЭС по Касаи	22 (47)	25 (53)	$p = 0,01^*$
	Не проводилась ПЭС по Касаи	6 (16,7)	30 (83,3)	

*- различия показателей статистически связаны ($p < 0,05$)

На рисунке 11 представлено наглядное графическое отображение данных.

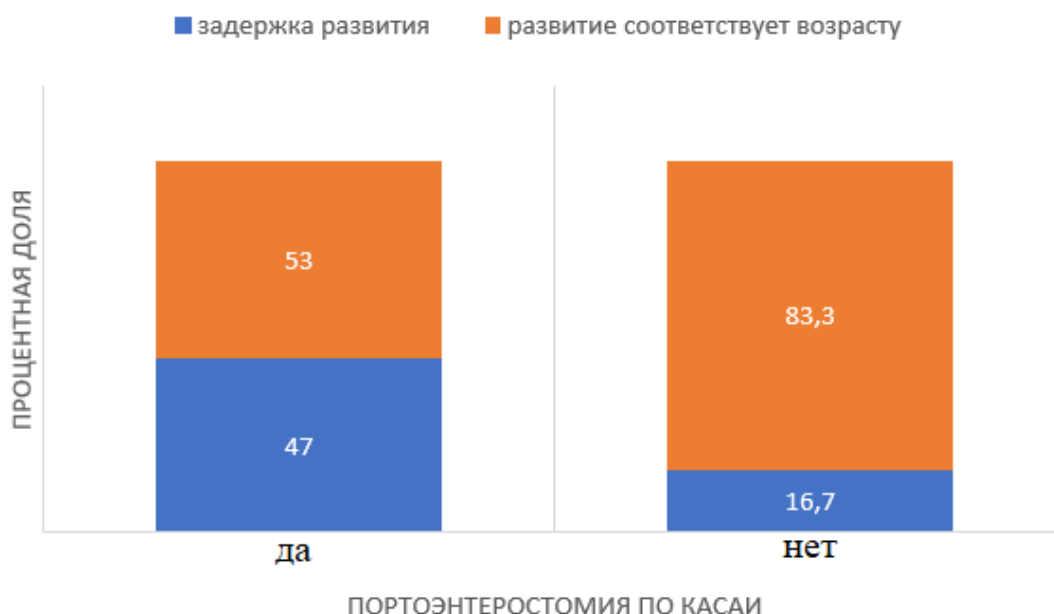


Рисунок 11 – Анализ наличия задержки развития в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи

Среди детей демонстрирующих задержку развития 7 детей (14,9%) имели средний или высокий риск РАС по шкале М-СНАТ-R, 4 ребёнка (8,5%) – задержку речи с низким риском расстройств аутистического спектра (менее 2 б по шкале М-СНАТ), остальные 11 детей (23,4%) демонстрировали разные степени недоразвития речи. Разница в подгруппах в отношении среднего и высокого риска РАС была статистически значимой, $p=0,04$. Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Варианты отклонений в развитии детей через 12 месяцев после трансплантации

Виды отклонений развития	ПЭС по Касаи не проводилась, n= 36	ПЭС по Касаи проводилась, n=47	Достоверность
Всего детей с задержкой развития, n (%)	6 (16,7)	22 (46,8)	<i>p =0,01</i>
Задержка до 3х месяцев от нормы, n (%)	6 (16,7)	14 (29,6)	<i>p =0,17</i>
М-СНАТ (R) < 26 Задержка речи, n (%)	1 (2,8)	12 (25,5)	<i>p =0,04</i>
М-СНАТ (R) = 3-76 или М-СНАТ (R) > 8 б Задержка речи, n (%)	2 (5,6)	2 (4,3)	<i>p =0,78</i>
Неаутистический регресс, n (%)	1 (2,8)	0	<i>p =0,25</i>
Глобальная задержка развития, n (%)	2 (5,6)	0	<i>p =0,1</i>
Задержка развития более 3 месяцев, n (%)	0	8 (17)	<i>p =0,008</i>
М-СНАТ (R) < 26 Задержка речи, n (%)	0	3 (6,4)	<i>p =0,12</i>
М-СНАТ (R) = 3-76 или М-СНАТ (R) > 8 б Задержка речи, n (%)	0	5 (10,6)	<i>p =0,04</i>
Глобальная задержка развития, n (%)	0	0	

М-СНАТ (R) - Модифицированный тест на аутизм, пересмотренный, РАС – расстройство аутистического спектра, ПЭС – портоэнтеростомия

Сравнительный анализ распространённости риска РАС в российской популяции детей 18-48 месяцев, равный 13%, и риска РАС у детей с билиарной атрезией, прошедших ПЭС по Касаи перед трансплантацией печени, составляющий 14,9%, не показал достоверной разницы ($p=0,68$). Тогда как дети, прошедшие паллиативный этап ПЭС по Касаи, демонстрировали достоверно чаще средний и высокий риск развития РАС, чем дети без ПЭС по Касаи ($p=0,04$).

Дети, прошедшие ПЭС по Касаи, чаще демонстрировали высокий риск расстройств аутистического спектра вместе с задержкой развития более трёх месяцев, чем дети без паллиативного этапа. Разница в группах была статистически значимой.

Ребёнок с неаутистическим регрессом развития направлен на обследование в профильный неврологический стационар для проведения дифференциального диагноза эпилептической энцефалопатии.

У одного ребёнка с глобальным нарушением развития выявлена нейросенсорная тугоухость.

Дети, показавшие средний риск расстройств аутистического спектра по данным скринингового тест М-СНАТ (R), т.е. набравшие 3-7 баллов приглашались на визит через 6 мес для повторной оценки. Дети показавшие высокий риск расстройств аутистического спектра, т.е. набравшие более 8 баллов М-СНАТ (R), были сразу направлены к психиатру для диагностики и старта программ раннего вмешательства.

Таким образом, можно сформулировать динамику развития для детей обеих подгрупп в течение 12 мес после трансплантации. На рисунках 12 и 13 отображена суммарная динамика развития детей на протяжении 12 месяцев в подгруппах.

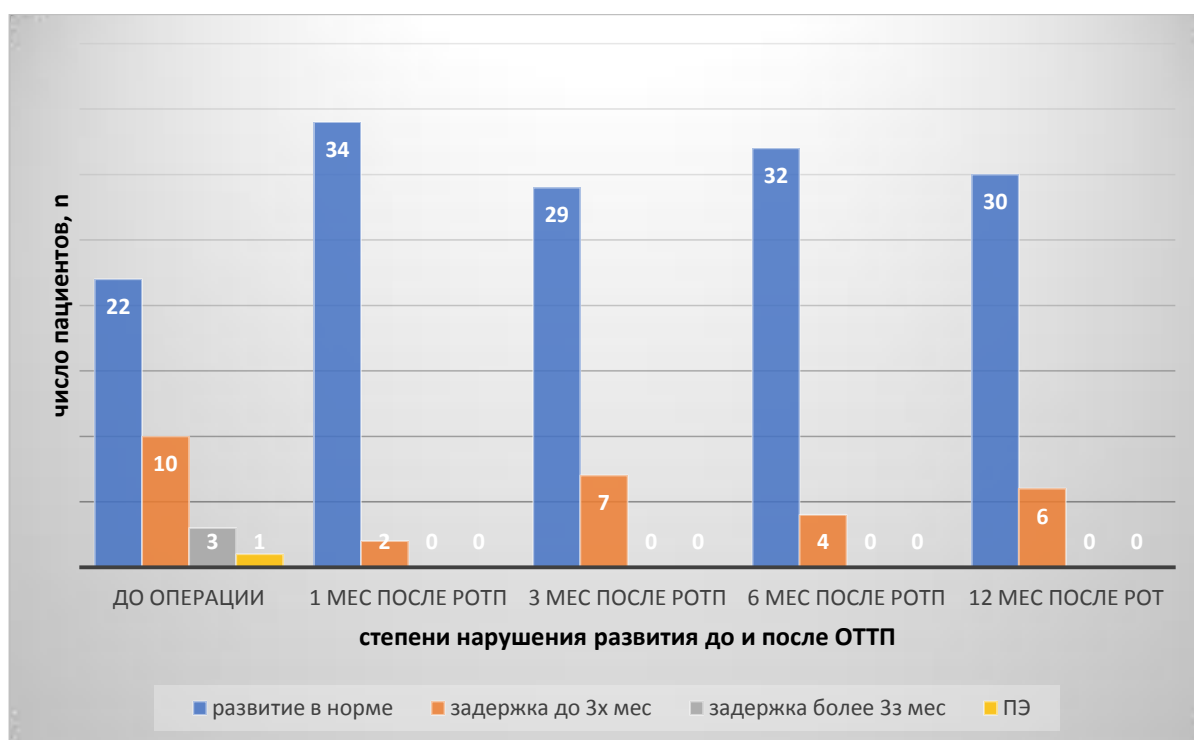


Рисунок 12 - Уровни развития детей, не прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи в течение 12 месяцев после трансплантации печени (РОТП - родственная ортотопическая трансплантация печени)

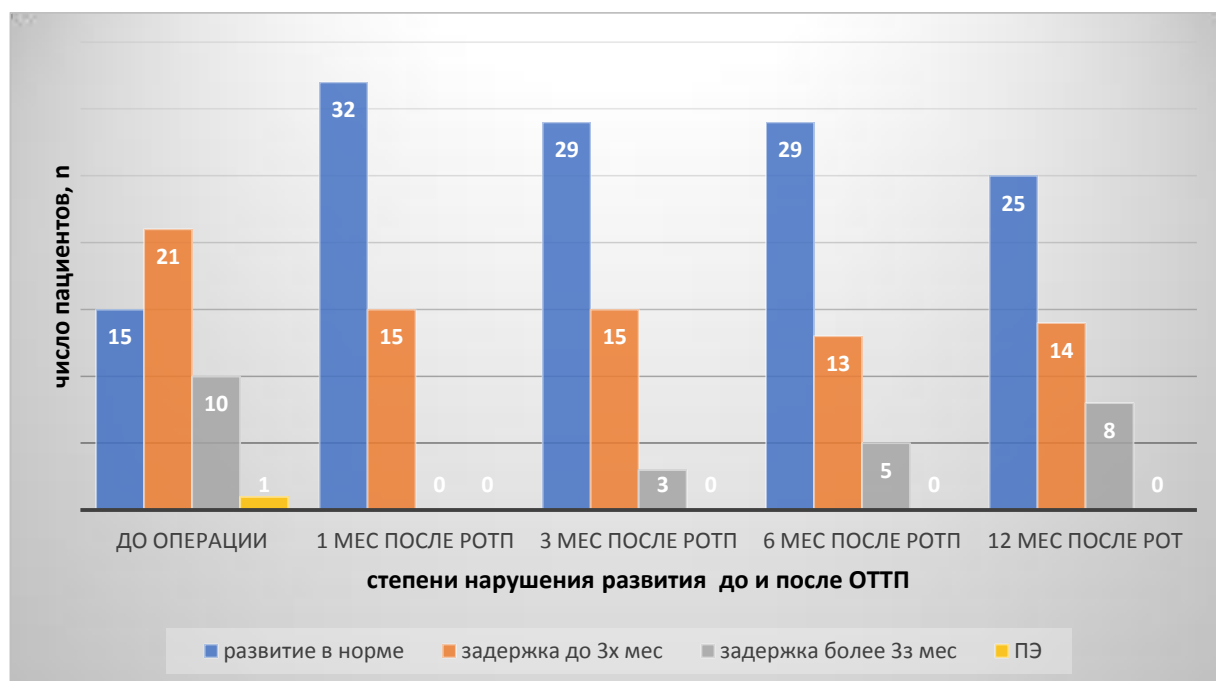


Рисунок 13 – Уровни развитие детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи в течение 12 месяцев после трансплантации печени (РОТП - родственная ортотопическая трансплантация печени)

Таким образом, можно заключить, что 68% – 94,4% детей-реципиентов печени восстановили дооперационный уровень психоневрологического развития в течение 1 месяца после трансплантации. Дети развивались в соответствии со своим возрастом в 53,6% - 80,5% случаев через 3 месяца, в 55,3% – 88,9% случаев через 6 месяцев, в 53,2%-83,3% случаев через 12 месяцев после ОТП. У детей, перенёсших трансплантацию печени после паллиативного этапа хирургического лечения, уровень психомоторного и когнитивного развития ниже, чем у детей без паллиативной портоэнтеростомии по Касаи как до, так и через 1,6 и 12 месяцев после трансплантации печени ($p=0,018$; $p=0,04$; $p=0,02$; $p=0,01$ соответственно). Шансы задержки развития на этапе подготовки к трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 3,3 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,35-8,31, $p=0,04$). Шансы задержки развития на этапе подготовки к трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 7,9 раз выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,68-37,6, $p=0,04$). Шансы задержки развития через 6 месяцев после трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 4,9 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,5-16,39, $p=0,02$). Шансы задержки развития через 12 месяцев после трансплантации печени в подгруппе детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, в 4,4 раза выше по сравнению с детьми без паллиативного этапа (95%, ДИ 1,54-12,5, $p=0,01$). В подгруппе детей, прошедших паллиативный этап, средний и высокий риск РАС выявлялся чаще по сравнению с детьми без ПЭС по Касаи ($p=0,05$).

3.1.5 Оценка антропометрических и биохимических параметров в подгруппах детей с циррозом в исходе билиарной атрезии после трансплантации печени

В ходе работы было изучено влияние различных факторов (биохимических показателей до ОТПП, показатели физического и психомоторного развития до ОТПП) на уровень психомоторного развития детей через 1, 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации печени.

Восстановление психомоторных навыков через 1 месяц после трансплантации печени

В группе детей, восстановивших предоперационный уровень психомоторного развития через 1 мес после ОТПП, медиана значений прямого билирубина до ОТПП была 152,3 [121-208] мкмоль/л. В группе детей, имеющих задержку восстановления навыков после ОТПП, медиана значений прямого билирубина до ОТПП была 124,8 [48-178] мкмоль/л. Распределение значений уровня прямого билирубина в подгруппах было нормальным. Уровень прямого билирубина был не связан со скоростью восстановления моторных и психопреречевых навыков в подгруппах ($p=0,19$).

Медина уровня общего билирубина в подгруппе детей с нормальными темпами восстановления психомоторных навыков составляла 374,3 [259,8-531,6] мкмоль/л, в подгруппе детей с отставанием восстановления психомоторных навыков до ОТПП составляла 306,9 [220,4-472,3] мкмоль/л. Уровень общего билирубина не связан с восстановлением психомоторных навыков через 1 месяц после ОТПП ($p=0,18$).

Медиана дооперационных показателей АЛТ в подгруппе детей с нормальными темпами восстановления психомоторных навыков составляла 131,5 [99,2-237,1] Ед/л, тогда как в подгруппе с отставанием восстановления психомоторных навыков составляла 214,9 [151,1-309,9] Ед/л. Низкий уровень

АЛТ до трансплантации умеренно коррелировал с восстановлением дооперационных навыков через 1 мес после ОТП ($r=0,4$, $p=0,016$). В группе с задержкой восстановления психомоторных навыков дооперационное значение АЛТ было выше в среднем на 83,4 единицы по сравнению с подгруппой детей с нормальными темпами восстановления. Рисунок 14 демонстрирует подгруппы детей с нормальным развитием и с задержкой развития через 1 месяц после трансплантации.

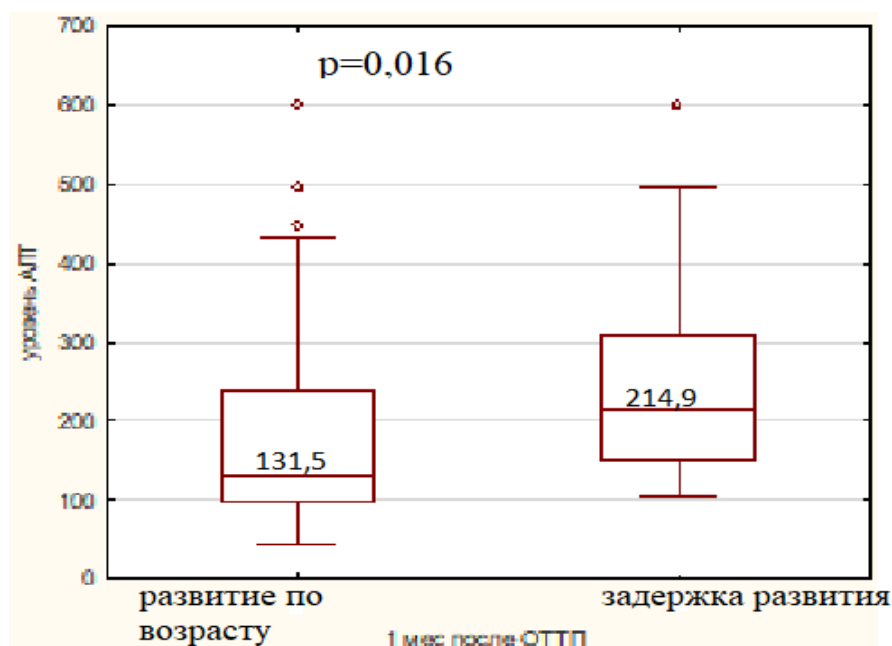


Рисунок 14 - Медианы предоперационных уровней АЛТ в подгруппах детей, восстановивших психомоторные навыки в течение 1 месяца после трансплантации (ОТПП – ортотопическая трансплантация печени)

Медиана уровня АСТ в подгруппе детей с восстановлением психомоторных навыков в течение 1 мес после ОТПП составляла 293,7 [186,8-409,5] Ед/л, похожей была картина в группе детей с отставанием восстановления навыков, а именно: 312,6 [287,1-373,6] ($p=0,29$).

Медиана значений ГГТ в подгруппе детей с восстановлением навыков в течение 1 месяца после ОТПП составляла 96,3 [53,4 -141,6] Ед/л, не существенно отличались показатели в группе детей с отставанием восстановления навыков – 73,3 [50,3 – 98,4] Ед/л ($p=0,41$).

Медиана значений щелочной фосфатазы в подгруппах мало отличались. В подгруппе детей, восстановивших предоперационный уровень навыков, медиана

значений ЩФ составляла 514 [416-616] Ед/л, в группе детей, имеющих задержку восстановления навыков, ЩФ составляла 484 [416 – 653] Ед/л. ($p=0,93$).

Уровни альбумина не отличались в обеих группах через 1 месяц после ОТТП ($p=0,59$).

Уровни дооперационного МНО не отличались в подгруппах через 1 месяц после ОТТП ($p=0,48$). 10 детей из подгруппы с проведённой ПЭС Касаи имели значения МНО выше 2,0.

Медиана значений PELD в группе детей, восстановивших дооперационный уровень развития в течение 1 мес после ОТТП, составляла 21 (18-26) балл, в группе детей, имеющих задержку восстановления, медиана PELD также составляла 21 (18-22) балл ($p=0,89$).

В подгруппах детей медианы массы тела, показателя окружности плеча ниже 3 перцентиля не отличались, задержка развития до ОТТП и количество послеоперационных осложнений не отличались ($p=0,77$, $p=0,63$, $p=0,33$ и $p=0,65$ соответственно).

Оценка антропометрических и биохимических показателей через 3 месяца после трансплантации печени в подгруппах

Аналогичное исследование влияния дооперационных показателей на развитие детей проведено через 3 месяца после ОТТП.

Медиана значений прямого билирубина в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 3 мес после ОТТП, составляла 156 [121,8 – 216,4] мкмоль/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 137,7 [103,8 – 168,4] мкмоль/л ($p=0,44$).

Медиана значений общего билирубина в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 3 мес после ОТТП, составляла 386,15 [259,8 – 531,6] мкмоль/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 314,6 [246,7 – 472,3] мкмоль/л ($p=0,44$).

Медиана значений АЛТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 3 мес после ОТТП, составляла 131,5 [101,4-230] Ед/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 214,9 [116,9- 309,7] Ед/л ($p= 0,055$).

Медиана значений АСТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 3 мес после ОТТП, составляла 297,3 [170,6-386,1] Ед/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 316,6 [243,5 -409,5]Ед/л ($p= 0,13$).

Медиана предоперационных значений ГГТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 3 мес после ОТТП, составляла 94,5 [52 – 135,6] Ед/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 73,3 [56,5 – 214,7] Ед/л ($p= 0,61$).

Медиана предоперационных значений ЩФ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 3 мес после ОТТП, составляла 514 [416 – 605,8] Ед/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 489 [376 – 708] Ед/л ($p= 0,82$).

Уровни МНО ($p= 0,85$), альбумина ($p= 0,51$), значение индекс PELD ($p= 0,39$), масса тела до операции ($p= 0,59$), показатели окружность плеча меньше 3 перцентиля до операции ($p= 0,53$) и количество послеоперационных осложнений ($p= 0,88$) не отличались в подгруппах через 3 месяца после ОТТП.

Оценка антропометрических и биохимических показателей через 6 месяцев после трансплантации печени в подгруппах

Также проведено исследование влияния дооперационных показателей на развитие детей через 6 месяцев после ОТТП.

Медиана предоперационных значений прямого билирубина в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 6 мес после ОТТП, составляла 159,7 [123,2 – 216,4] мкмоль/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 123,3 [84,4 – 168,4] мкмоль/л ($p= 0,19$).

Медиана предоперационных значений общего билирубина в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 6 месяцев после ОТТП, составляла 374,3 [267,9 – 540,4] мкмоль/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 293 [246,7 -472,3] мкмоль/л ($p= 0,27$).

Медиана предоперационных значений АЛТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 6 мес после ОТТП, составляла 149,05 [103,1 – 256,9] Ед/л в подгруппе детей с задержкой развития – 156,65 [115,9 – 309,9] Ед/л ($p=0,41$).

Медиана предоперационных значений АСТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 6 мес после ОТТП, составляла 300,75 [178,7 – 417,65] Ед/л в подгруппе детей с задержкой развития – 307,8 [220,8 – 395] Ед/л ($p=0,52$).

Медиана предоперационных значений ГГТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 6 мес после ОТТП, составляла 92,9 [50,3 – 132,9] Ед/л в подгруппе детей с задержкой развития – 96,3 [58,3 – 214,7] Ед/л ($p=0,19$).

Медиана предоперационных значений ЩФ в подгруппе детей имеющих нормальное развитие через 6 мес после ОТТП составляла 505 [376 – 605,8] Ед/л в подгруппе детей с задержкой развития – 577 [435 – 708] Ед/л ($p=0,39$).

Уровни МНО ($p=0,55$), альбумина ($p=0,78$), значение индекса PELD ($p=0,13$), масса тела до операции ($p=0,79$), окружность плеча ниже 3 перцентиля ($p=0,23$), послеоперационные осложнения ($p=0,79$) не различались подгруппах спустя 6 месяцев после ОТТП.

Оценка антропометрических и биохимических показателей через 12 месяцев после трансплантации печени в подгруппах

Подобное исследование влияния дооперационных показателей на развитие детей проведено через 12 месяцев после ОТТП.

Медиана предоперационных значений прямого билирубина в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 12 месяцев после ОТТП, составляла 159,7 [121,8 – 216,4] мкмоль/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 126,9 [94,05 – 174] мкмоль/л ($p=0,14$).

Медиана предоперационных значений общего билирубина в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 12 месяцев после ОТТП, составляла 420 [307,1 – 543,4] мкмоль/л, в подгруппе детей с задержкой развития – 293 [220,4

– 426,9] мкмоль/л. ($p=0,04$). Среди детей с задержкой развития через 12 мес после трансплантации, предоперационный уровень билирубина в среднем был ниже на 127 мкмоль/л чем у детей, развивающихся в соответствии с нормативами. Выявлена обратная корреляция уровней медиан общего билирубина и развитие детей через 12 месяцев после ОТТП ($r=-0,5$). Рисунок 15 демонстрирует различия в распределении предоперационных показателей общего билирубина в подгруппах детей через 12 мес после ПЭС по Касаи.

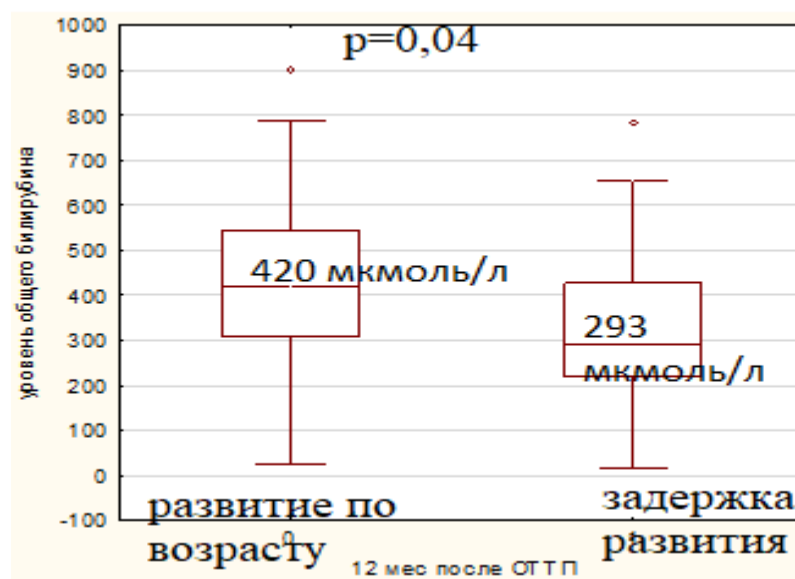


Рисунок 15 – Медианы уровней общего билирубина в подгруппах детей с развитием, соответствующим биологическому и с задержкой развития относительно возраста (ОТТП – ортотопическая трансплантация печени)

Таким образом, относительно низкий уровень общего билирубина у детей до трансплантации печени не защищает их от задержки развития через 12 месяцев после трансплантации печени.

Медиана предоперационных значений АЛТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие, через 12 мес после ОТТП составляла 149,05 [100,8 – 254,5] Ед/л в подгруппе детей с задержкой развития – 156,65 [114,15 – 309,9] Ед/л ($p=0,37$).

Медиана предоперационных значений АСТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 12 мес после ОТТП, составляла 300,75 [186,8 –

401,2] Ед/л в подгруппе детей с задержкой развития – 307,8 [219,45 – 401] Ед/л ($p=0,49$).

Медиана предоперационных значений ГГТ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие, через 12 мес после ОТТП составляла 92,9 [50,3 – 135,6] Ед/л в подгруппе детей с задержкой развития – 87,15 [56,6 – 162,1] Ед/л ($p=0,51$).

Медиана предоперационных значений ЩФ в подгруппе детей, имеющих нормальное развитие через 12 мес после ОТТП, составляла 514 [416 – 611] Ед/л в подгруппе детей с задержкой развития – 482 [370 – 712,5] Ед/л ($p=0,95$).

Уровни МНО ($p=0,55$), альбумина ($p=0,87$), балл по шкале PELD ($p=0,49$), масса тела до операции ($p=0,97$), показатели окружности плеча ниже 3 перцентиля ($p=0,23$), количество послеоперационных осложнений ($p=0,98$) статистически не отличались в подгруппах детей спустя 12 мес после трансплантации печени.

Задержка развития до трансплантации печени влияла на развитие детей через 6 и 12 мес после трансплантации ($p=0,001$, $r=0,68$ и $p=0,003$, $r=0,73$ соответственно).

Таким образом, выявлены дооперационные биохимические показатели, связанные с прогнозом развития детей-реципиентов донорской печени. Повышенный уровень АЛТ 214,9 [151,1-309,9] Ед/л коррелировал с отставанием моторных и когнитивных навыков через 1 месяц после ОТТП ($r=0,4$, $p=0,016$). Относительно низкий уровень общего билирубина 293 [220,4 – 426,9] мкмоль/л после ПЭС по Касаи не улучшил прогноз развития детей через 12 месяцев после ОТТП ($r=-0,5$, $p=0,04$). Задержка психомоторного развития до трансплантации коррелировала с отставанием от сверстников через 6 и 12 месяцев после ОТТП ($r=0,7$, $p=0,001$, и $r=0,6$, $p=0,003$, соответственно).

3.2 Результаты исследования школьного образования детей старше 8 лет, перенёсших трансплантацию печени по поводу билиарного цирроза в исходе билиарной атрезии

В исследование включено 48 детей-реципиентов донорской печени старше 8 лет на момент проведения исследования, прошедших трансплантацию печени до 12 месяцев жизни по поводу декомпенсированного билиарного цирроза печени в исходе билиарной атрезии, родители которых заполнили опросник школьной успеваемости.

Возраст поступления в школу

42 ребёнка (87,5%) поступили в школу с 7 до 8 лет.

Только 4 ребёнка (8,3%) поступили в 1 класс после 8 лет.

Двое детей (4,2%) поступили в 1 класс до 7 лет.

Школьная программа

По основной школьной программе обучаются 42 ребёнка (87,5%).

Только 4 детям (8,3%) потребовалась адаптированная учебная программа, предполагающая увеличение времени на выполнение учебных задач, лояльную систему оценивания учебных результатов. Все дети требующие снижения школьной нагрузки прошли трансплантацию вторым этапом после ПЭС по Касаи.

Двое детей (4,2%) обучаются по «специализированным» учебным программам. В данном случае это означает, что дети обучаются самостоятельно по программе средней школы у частных преподавателей, и школу не посещают.

Форма обучения в школе

35 детей (72,9%) обучаются очно, т.е. ежедневно посещают школьные занятия со всем классом без ограничений. В период карантина, эти дети также вместе со всем классом обучаются дистанционно.

5 детей (10,4%) находятся на очно-заочной форме обучения. Они посещают отдельные предметы в школе, но основные предметы, такие как математика и русский язык, изучают индивидуально с педагогом. Их визиты в школу ограничиваются 1-3 днями в неделю.

6 детей (12,5%) обучаются заочно. Предметы изучают самостоятельно или с репетиторами, тогда как школу посещают только в отчётные периоды для проверки знаний.

Двое детей (4,2%) обучаются онлайн.

Успеваемость за 2019-2020 учебный год

Структура успеваемости в 2019-2020 учебному году была следующей: средний бал выше «4,5» показали 15 детей, средний бал ниже «3,5» - только 1 ребёнок, 32 ребёнка были уверенными хорошистами, их средний бал варьировал от «3,5» до «4,4». Графические данные успеваемости представлены на рисунке 16.

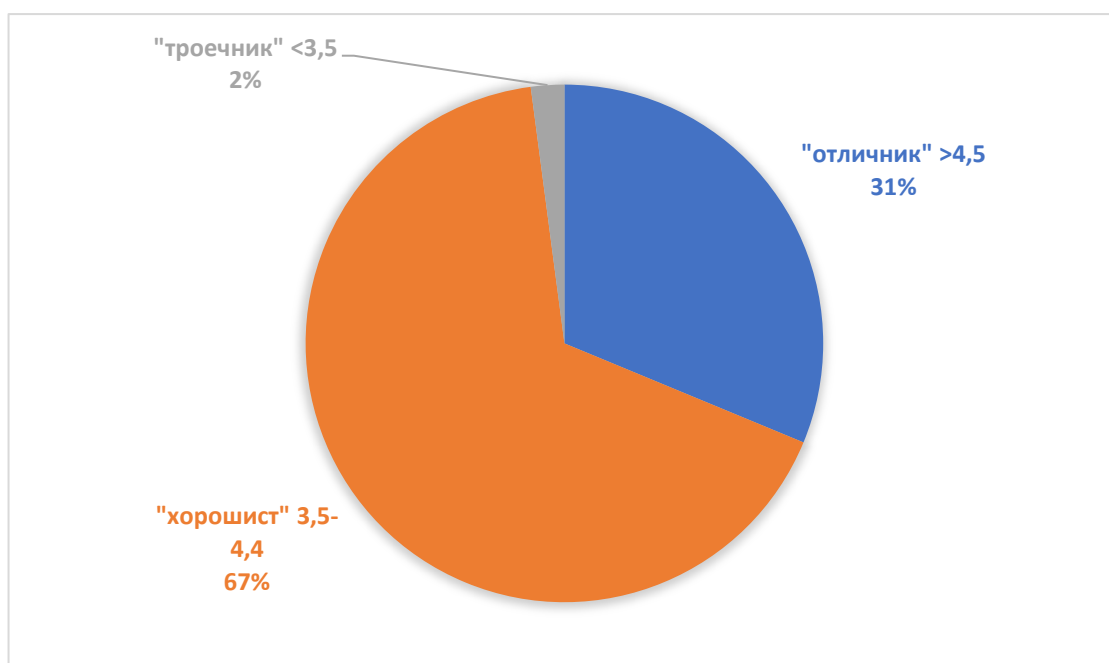


Рисунок 16 - Структура школьной успеваемости детей с билиарной атрезией, перенёвших трансплантацию печени, в 2019-2020 учебном году

Большинство детей (98%) хорошо справлялись с учебной нагрузкой вне зависимости от программы обучения.

Внешкольное образование

34 ребёнка (70,8%) посещали очные секции и кружки дополнительного внешкольного образования в 2019-2020 учебном году. Из них 5 секций посещали 2 ребёнка, 4 секции – 1 ребёнок, 3 секции – 4 детей, 2 секции – 10 детей, остальные 17 детей посещали одну внешкольную секцию.

1 ребёнок (2,1%) получает дополнительное внешкольное образование в онлайн формате. 13 детей (27,1%) не получали внешкольное образование в 2020-2021 учебном году.

Выбор видов внешкольного образования, которые посещали дети, отражён в таблице 21.

Таблица 21 - Виды внешкольного образования, посещаемые детьми-реципиентами донорской печени, в 2020-2021 учебном году

Секция	Число детей, посещающих секцию
Театральная студия	14
Гимнастика	14
Изобразительное и прикладное искусство	10
Боевые искусства	8
Танцы	6
Английский язык	5
Шахматы	5
Музыкальная школа	4
Бассейн	3
Вокал	3
Игровые виды спорта	2
Информатика	1
Робототехника	1

Большинство семей выбирали для детей-реципиентов донорской печени театральную студию, гимнастику, изобразительно-прикладное искусство.

Психолого-медико-педагогическая комиссия

24 ребёнка (50%) проходили психолого-медико-педагогическую комиссию перед 1 классом для планирования образовательного маршрута.

18 детей (37,5%) проходили психолого-медико-педагогическую комиссию в период школьного обучения.

Дополнительные коррекционные педагогические занятия вне школы.

17 детей (35,4%) занимались с логопедом, 12 детей (25%) – с дефектологом, 1 ребёнок (2,1%) – с нейропсихологом. 18 детей (37,5%) не нуждались в дополнительных коррекционно-педагогических занятиях.

Таким образом, можно заключить, что долгосрочные исходы развития детей выявили трудности получения школьного образования у 8,3% детей-реципиентов печени старше 8 лет. Все дети, обучающиеся по адаптированным школьным программам, прошли паллиативный этап ПЭС по Касаи до ОТТП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проделанной работы продемонстрировали значимость ранней трансплантации печени для дальнейшего психоневрологического развития детей с циррозом в исходе билиарной атрезией.

Изучение литературных источников показало, что цирроз печени, сформированный в возрасте до 1 года, может существенно повлиять на моторное и психо-речевое развитие детей [1]. Патогенез в этом случае связан со многими процессами: накопление нейротоксических веществ, оказывающих воздействие на уровне центральной и периферической нервной системы, катаболической направленностью обменных процессов, недостаточным синтезом печенью факторов роста, а также с истощением мышц, включённых в процесс детоксикации аммиака. В то же время результаты клинических исследований, посвящённых развитию детей-реципиентов донорской печени, демонстрируют противоречивые данные. Только часть исследователей склонны связывать нарушения развития детей-реципиентов печени с неудачным этапом портоэнтеростомии по Касаи [151;158]. В основном исследователи сосредоточены на оценке дооперационных уровней биохимических показателей, влияющих на нарушение развития детей после трансплантации печени [1;156;159]. В этом вопросе также нет согласованной точки зрения: часть исследований демонстрируют связь нарушений развития детей с уровнями альбумина, билирубина, индексом PELD до трансплантации, тогда как другие авторы такой связи не находят [135]. Сравнительный анализ исследований развития детей-реципиентов печени позволяет предположить связь противоречивых результатов с недостаточной гомогенностью исследуемых групп. Развитие детей – процесс, на который оказывают влияние множество факторов, поэтому максимальная однородность выборки позволит минимизировать это влияние.

В качестве такой однородной модели была взята модель цирроза печени в исходе билиарной атрезии по ряду причин: билиарная атрезия не ассоциирована с пороками развития головного мозга или энцефалопатиями развития, при

билиарной атрезии цирроз формируется уже на 3-4 месяце жизни в период активного синаптогенеза и миелинизации проводящих путей, время персистенции цирроза отличается у детей с билиарной атрезией в зависимости от предшествующего паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи, большой пул пациентов в трансплантационном центре (порядка 40-45 трансплантаций в год по поводу цирроза в исходе билиарной атрезии) в виду наибольшей распространённости среди этиологий цирроза у детей. Целью исследования было обоснование тактики ведения детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезией в отношении их моторного, психо-речевого и социального развития. Из исследования были исключены дети с тяжёлым перинатальным повреждением центральной нервной системы, с геморрагическим инсультом, с нейротоксическими реакциями при введении иммуносупрессантов в связи с наиболее вероятным влиянием на дальнейшее развитие. В исследуемую группу были отобраны 83 ребёнка с билиарной атрезией, направленные в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова для проведения трансплантации печени. Среди отобранных детей было выделено 2 подгруппы: дети, прошедшие паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи и затем трансплантацию печени, и дети с упреждающей трансплантацией печени без ПЭС по Касаи.

Клиническая оценка и использование психометрических шкал на этапе до трансплантации печени позволили выявить детей с имеющейся задержкой развития. Результаты показали, что разница в клинических показателях неврологического статуса, степени мышечной гипотонии, саркопении существенно не отличались в исследуемых подгруппах. В то же время, оценка по психометрическим шкалам демонстрировала отличия в подгруппах: 38,8% в подгруппе без проведённой ПЭС по Касаи имели задержку развития до трансплантации печени против 68% в подгруппе детей с паллиативным этапом. Таким образом, нарушения развития, сопровождающие детей с билиарной атрезией, наблюдаются до трансплантации печени. Это согласуется с ранее проведёнными исследованиями *Y.Sun et al 2019* [136], *A.Gold et al 2017* [162].

Причём, по нашим данным, более низкий уровень психомоторного развития демонстрируют дети, прошедшие паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи.

Проведён анализ связи паллиативного этапа ПЭС по Касаи со следующими биохимическими показателями детей до трансплантации печени: фракции билирубина, МНО, альбумин, АЛТ, ГГТ, ЩФ, индекс PELD, масса тела до операции, окружность плеча ниже 3 перцентиля. Анализ выявил достоверную связь низкого уровня прямого и общего билирубина у детей подгруппы с проведённым паллиативным этапом ПЭС по Касаи ($r=0,6$ $p=0,003$, и $r=0,7$ $p=0,001$, соответственно). В подгруппе детей с паллиативным этапом уровни прямого и общего билирубина были ниже в среднем на 59,3 ммоль/л и 157,7 ммоль/л соответственно, чем в группе упреждающей трансплантации. Таким образом, существующая задержка развития у детей с циррозом в исходе билиарной атрезии на этапе до трансплантации не объясняется влиянием гипербилирубинемии, тогда как при выполнении портоэнтеростомии по Касаи время персистенции цирроза в среднем была на 2,6 месяца больше, чем без неё, а уровень прямого и общего билирубина при этом были ниже. Это согласуется с исследованиями *Ge et al 2020*, указывающими на снижение уровня общего билирубина у детей после ПЭС по Касаи [205].

Дети в исследовании, прошедшие трансплантацию печени, имели осложнения на послеоперационном этапе. Среди детей, прошедших паллиативный этап ПЭС по Касаи, количество осложнений было выше, в частности: инфекционные осложнения (холангит, раневая инфекция, сепсис) отмечались в 2 раза чаще, ателектаз доли лёгкого в 5 раз чаще, 2 осложнения одновременно выявлялись в 2,5 раза чаще. Восстановление психомоторных навыков через 1 месяц после трансплантации не отличалось в подгруппах с разным уровнем послеоперационных осложнений трансплантации печени ($p=0,65$). Количественные результаты послеоперационных осложнений детской трансплантации печени согласуются с исследованиями *U.Tannuri et A. Tannuri 2014* [206] *H.Pahari et al 2016* [207], *M.Kiani et al 2017* [208], тогда как в изученной литературе не отмечено связи

бремени осложнений с проведением ПЭС по Касаи или связи с уровнем развития после трансплантации.

После трансплантации печени дети, вошедшие в исследование, проходили динамическую неврологическую и психометрическую оценку в сроки: 1,3,6 и 12 месяцев после операции. Результаты динамических оценок показали разницу в подгруппах в восстановлении моторных и психо-предречевых навыков через 1 месяц после трансплантации печени. Дети, прошедшие паллиативный этап, в 32% случаев имели задержку развития в пределах 3х месяцев против 5,6% в группе ранней трансплантации печени ($p=0,04$). У детей, прошедших ПЭС по Касаи шансы иметь задержку развития были в 7,9 раз выше, чем у детей без ПЭС по Касаи. Результаты дальнейших оценок через 3,6 и 12 месяцев демонстрируют сохранение разницы в подгруппах в отношении развития детей. Через полгода после трансплантации печени становилась заметна разница в социальном и предречевом развитии: 38,8% детей прошедших паллиативный этап не ходили, не использовали простые слова, не использовали указательный жест, основным коммуникативным паттерном был плач или крик против 19,4% в подгруппе ранней трансплантации печени ($p=0,02$). У детей, прошедших ПЭС по Касаи, шансы на задержку развития через 6 месяцев после ОТТП были выше в 4,9 раз по сравнению с детьми без ПЭС по Касаи. Результаты оценки развития детей через 12 месяцев после трансплантации печени также демонстрировали разницу в подгруппах: задержка развития менее 3х месяцев в подгруппе ранней трансплантации была только у 16,7% детей против 29,1% в подгруппе паллиативного этапа ($p=0,01$); задержка развития более 3х месяцев выявлялась у 16,7% детей только в подгруппе паллиативного этапа ($p=0,008$); высокий и средний риск расстройств аутистического спектра выявлялся у 14,9% детей, прошедших паллиативный этап, против 5,5% детей из группы ранней трансплантации. У детей, прошедших ПЭС по Касаи, шансы на задержку развития через 12 месяцев после трансплантации печени были в 4,4 раза выше, чем у детей без ПЭС по Касаи. Это согласуется с исследованиями *V.L.Ng et al 2017*, демонстрирующими четырёхкратный риск задержки развития детей при неудачной ПЭС по Касаи [151]. Значительную

задержку речевых и коммуникативных навыков у детей после ПЭС по Касаи описали *S.E.Caudle et al 2010* [144]. *Y.Sun et al 2019* описывают 15-30% детей-реципиентов печени с нарушениями нейрокогнитивного развития через полгода после проведения трансплантации вне зависимости от проведения паллиативного этапа [136]. В исследовании *Y.Sun et al 2019* принимали участие 54 ребёнка с билиарной атрезией, возраст детей на момент трансплантации достигал 24 месяца, и результаты нейрокогнитивного развития, оцененные по шкале развития ребёнка Бэйли II (Bayley II), через полгода после трансплантации были сравнимы с полученными нами результатами: 15 - 30% демонстрировали задержку развития в исследовании *Y.Sun et al 2019*, против 19,1 - 38,8% в нашем исследовании.

Оценка дальнейшего развития детей с циррозом в исходе билиарной атрезии, перенёсших ОТТП печени в возрасте до 1 года, производилась с помощью анкетирования 48 школьников. Результаты исследования показали, что 8,3% школьников нуждаются в адаптированных учебных программах и не справляются с основной школьной программой, 25% детей получают коррекционные занятия с дефектологом, 35,4% детей занимаются с логопедом, 2,1% детей – с нейропсихологом. Дети, требующие адаптированного обучения в школе или педагогических коррекционных занятий, прошли отсроченную трансплантацию печени после паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи. В ранних исследованиях детей-реципиентов печени, достигших школьного возраста, ряд авторов отмечают существующие проблемы нарушения развития и поведения. Так, *L.C. Ee et al 2014* выявили 31% детей страдающих синдромом дефицита внимания и гиперактивности [160]. *L.G. Sorenson et al 2011* продемонстрировали существенную долю детей реципиентов печени школьного возраста, имеющих умеренные нарушения развития (IQ 71-85), которая составляла 26%. [161]. Недостатком первого исследования видится малая выборка, всего 13 детей, второго – неоднородная выборка. По поводу исследований школьной успеваемости ранее сообщалось о 3-кратном увеличении числа нарушений обучения у детей с холестатическими поражениями печени, приведшими к трансплантации печени [159]. Настоящее исследование вносит дополнение как по нозологии – все дети

имели билиарную атрезию, так и по сути - все дети, имеющие трудности усвоения основной школьной программы, перенесли ПЭС по Касаи до трансплантации печени.

Отдельно следует выделить результаты оценки детей реципиентов печени с помощью Модифицированного теста на аутизм для детей, пересмотренного M-SNAT-(R). Высокий и средний балл по результатам теста были выявлены у 14,9% детей- реципиентов печени, прошедших паллиативный этап, против 5,6% детей с ранней трансплантацией печени. Из анализа изученных литературных источников очевидна недооцененность проблемы нарушений развития и социального функционирования у детей-реципиентов донорской печени. В исследовании *Vimalasvaran et al 2021* выявлено 26% взрослых людей, перенёсших трансплантацию печени до двухлетнего возраста, с различными психическими отклонениями [209]. Таким образом, дети с билиарной атрезией являются пациентами высокого риска по расстройствам аутистического спектра. Это диктует необходимость проведения скрининговой методики выявления расстройств аутистического спектра у всех детей с билиарной атрезией до и после трансплантации печени для своевременного старта программ раннего вмешательства.

Таким образом, дети-реципиенты печени после отсроченной трансплантации, проведённой вторым этапом после портоэнтеростомии по Касаи, показывают отставание от возрастных норм и низкие показатели образования в большей степени, чем дети, прошедшие трансплантацию печени без ПЭС по Касаи.

Результаты поиска факторов, влияющих на прогноз психомоторного и когнитивного развития у детей реципиентов печени, показали:

1. Умеренная связь низкого уровня АЛТ до трансплантации и нормальных темпов восстановления психомоторных навыков через 1 месяце после трансплантации ($p=0,016$, $r=0,4$). Среди детей с задержкой восстановления психомоторных навыков дооперационные значения АЛТ были в среднем на 83,4 Ед/л выше. В изученной литературе отмечается связь высоких значений АЛТ со

снижением возраста трансплантации печени [206]. Роль дооперационного АЛТ в отношении восстановления моторных навыков недооценена.

2. Умеренная обратная связь уровня общего билирубина до трансплантации печени с развитием детей через 12 месяцев после неё ($p=0,04$, $r= -0,5$). Дети с задержкой развития через 1 год после трансплантации имели уровень общего билирубина до ОТПП печени в среднем ниже на 127 мкмоль/л, чем дети с нормальными темпами развития. В изученной литературе показатели фракций билирубина и их связь с нарушением развития детей – одни из самых неоднозначных. В последнем исследовании *Y.Sun et al 2019* вновь указывается корреляция высокого уровня общего билирубина до трансплантации и нарушением развития детей через полгода после трансплантации [134]. Разница с исследованием *Y.Sun et al 2019* наиболее вероятно связана с большим временем экспозиции цирроза (ОТПП проводилась в течение 24 месяцев жизни), чем в нашем исследовании (ОТПП проводилась до 12 месяцев жизни). Следует отметить, что не смотря на снижение показателей уровня билирубина у детей после портоэнтеростомии по Касаи, это не улучшает моторное и психоречевое развитие у детей-реципиентов донорской печени.

3. Умеренная связь задержки развития на этапе до трансплантации печени с отставанием в развитии детей через 6 и 12 месяцев после трансплантации ($p=0,001$, $r=0,7$ и $p=0,003$, $r=0,6$ соответственно). Полученные результаты согласуются с метаанализом *J.C.Santos et al 2021*[210].

Таким образом, выявлена связь низкого дооперационного уровня АЛТ с восстановлением психомоторного развития через 1 месяц после трансплантации печени, высокие значения общего билирубина не противоречили нормальному развитию через 12 месяцев после ОТПП, предтрансплантационная задержка развития была связана с отставанием в развитии через 6 и 12 месяцев после ОТПП.

Суммируя всё вышесказанное, можно заключить, что ранняя трансплантация печени существенно улучшает развитие детей с циррозом в исходе билиарной атрезии.

ВЫВОДЫ

1. Дети с циррозом печени в исходе билиарной атрезии, готовящиеся к трансплантации печени, имеют особенности неврологического статуса: диффузная мышечная гипотония (100%), задержка психомоторного развития (39-68%), потери навыка переворота (25-27%), потери навыка удержания головы (12-17%). После трансплантации печени: в течение 1 месяца 68% – 94,4% детей-реципиентов печени восстановили уровень психоневрологического развития; через 3 месяца 53,6% - 80,5% детей развивались по возрасту; через 6 месяцев - 55,3% – 88,9%; через 12 месяцев 53,2%-83,3% детей-реципиентов.

2. У детей, перенёвших трансплантацию печени после паллиативного этапа хирургического лечения, уровень психомоторного и когнитивного развития ниже, чем у детей без паллиативной портоэнтеростомии по Касаи как до, так и через 1,6 и 12 месяцев после трансплантации печени ($p=0,018$; $p=0,04$; $p=0,02$; $p=0,01$ соответственно). Отставание в развитии детей, перенёвших портоэнтеростомию по Касаи, сохраняется в школьном возрасте. Средний и высокий риск расстройств аутистического спектра у детей, перенёвших портоэнтеростомию по Касаи перед трансплантацией печени, выявлялся у детей после портоэнтеростомии по Касаи в 14,9% в сравнении с 5,6% детей без портоэнтеростомии по Касаи ($p=0,02$).

3. У детей-реципиентов печени с низким уровнем психомоторного развития через 1 месяц после трансплантации печени достоверно выше дооперационный уровень АЛТ ($p=0,016$). У детей-реципиентов печени с низким содержанием общего билирубина после портоэнтеростомии по Касаи уровень развития через 12 месяцев после трансплантации печени ниже, чем у реципиентов печени без паллиативного этапа ($p=0,04$). Выявлена корреляция задержки психомоторного развития до трансплантации печени и отставания от сверстников через 6 и 12 месяцев после трансплантации печени ($r=0,7$, $p=0,001$, и $r=0,6$, $p=0,003$, соответственно).

4. Трансплантация печени без паллиативного этапа хирургического лечения позволяет улучшить психомоторное развитие детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии в 2,8 раза в первый год после трансплантации и создаёт возможность получать образование наравне с другими детьми в массовой школе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. На этапе подготовки к трансплантации печени дети с билиарной атрезией должны осматриваться неврологом с целью оценки периоперационных рисков возникновения неврологических осложнений, прогноза развития ребёнка, отбора детей, которым необходима послеоперационная абилитация, реабилитация и программы раннего вмешательства. Для оценки дооперационного статуса при проведении неврологического осмотра целесообразно использовать степени оценки тяжести мышечной гипотонии.

2. Неврологический осмотр проводится детям с циррозом печени в исходе билиарной атрезии на этапе подготовки к трансплантации печени и в период 1, 6 и 12 месяцев после трансплантации печени. Для оценки уровня психомоторного развития детей на всех этих этапах следует использовать тест психомоторного развития по Гриффитс в переводе и адаптации Е.С.Кешишян (для детей до 24 месяцев жизни).

3. Для выявления среднего и высокого риска расстройств аутистического спектра детям, прошедшим трансплантацию по поводу цирроза в исходе билиарной атрезии, следует проводить Модифицированный тест на аутизм, пересмотренный (М-СНАТ-(R)) с 16 до 30 месяцев жизни. Детей с высоким риском РАС следует направлять к детскому психиатру для старта психолого-педагогических программ раннего вмешательства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ЖКК – желудочно-кишечное кровоизлияние

ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1

МКБ – международная классификация болезней

МНО – международное нормализованное отношение

ПЭС – портоэнтеростомия

РАС – расстройства аутистического спектра

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

IQ – коэффициент интеллекта

М-CHAT (R) – аббревиатура Модифицированного теста на аутизм, пересмотренного

PELD - Pediatric End-Stage Liver Disease. Шкала оценки терминальной стадии заболевания печени у детей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mental and motor development correlates in patients with end-stage biliary atresia awaiting liver transplantation / S.M. Stewart [et al.] // *Pediatrics*. – 1987. – Vol. 79. – № 6. – P. 882-888.
2. Living donor left lateral sectionectomy: Should the procedure still be performed open? / A. Monakhov [et al.] // *Journal of Liver Transplantation*. – 2021. – Т. 1. – Living donor left lateral sectionectomy.
3. Early Motor Repertoire in Infants With Biliary Atresia: A Nationwide Prospective Cohort Study / L.H. Rodijk [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2021. – Т. 72. – Early Motor Repertoire in Infants With Biliary Atresia. – № 4. – С. 592.
4. Child health [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/child-health> (дата обращения: 28.07.2021).
5. Международная классификация функционирования, инвалидности и здоровья [Электронный ресурс]. – URL: <http://who-fic.ru/icf/> (дата обращения: 28.07.2021).
6. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96 / C. Chardot [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1999. – Т. 31. – Epidemiology of biliary atresia in France. – № 6. – С. 1006-1013.
7. Глюкокортикостероиды, назначенные после хирургического вмешательства по Касаи детям с заблокированным или поврежденным желчным протоком [Электронный ресурс]. – URL: /ru/CD008735/LIVER_glyukokortikosteroidy-naznachennye-posle-hirurgicheskogo-vmeshatelstva-po-kasai-detyam-s (дата обращения: 01.04.2021).
8. Davenport M., Hughes-Thomas A. Biliary Atresia // *Pediatric Surgery: General Principles and Newborn Surgery* / ed. P. Puri. – Berlin, Heidelberg: Springer, 2020. – P. 1127-1144.

9. Современный взгляд на происхождение билиарной атрезии / Ю.А. Козлов [и др.] // *Анналы Хирургии*. – 2017. – Т. 22. – № 2.
10. Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia / K.-S. Tang [et al.] // *Acta Paediatrica Taiwanica = Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. – 2007. – Т. 48. – № 4. – С. 196-200.
11. Early differential diagnosis methods of biliary atresia: a meta-analysis / L. Wang [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2018. – Т. 34. – Early differential diagnosis methods of biliary atresia. – № 4. – С. 363-380.
12. Wildhaber B.E. Screening for biliary atresia: Swiss stool color card // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2011. – Т. 54. – Screening for biliary atresia. – № 1. – С. 367-368; author reply 369.
13. Cost-effective analysis of screening for biliary atresia with the stool color card / D. Mogul [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2015. – Т. 60. – № 1. – С. 91-98.
14. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan / C.-H. Hsiao [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2008. – Т. 47. – № 4. – С. 1233-1240.
15. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan / Y.-H. Gu [.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2015. – Т. 166. – Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival. – № 4. – С. 897-902.e1.
16. Hartley J.L., Davenport M., Kelly D.A.. Biliary atresia // *Lancet (London, England)*. – 2009. – Т. 374. – № 9702. – С. 1704-1713.
17. Mieli-Vergani G., Vergani D. Biliary atresia // *Seminars in Immunopathology*. – 2009. – Vol. 31. – № 3. – P. 371-381.
18. Wehrman A., Waisbourd-Zinman O., Wells R.G. Recent advances in understanding biliary atresia // *F1000Research*. – 2019. – Т. 8.
19. Biliary Atresia: Clinical and Research Challenges for the Twenty-First Century / J.A. Bezerra [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2018. – Т. 68. – Biliary Atresia. – № 3. – С. 1163-1173.

20. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care / S.S. Sundaram [et al.] // *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2017. – Т. 23. – Biliary atresia. – № 1. – С. 96-109.
21. Asai A., Miethke A., Bezerra J.A.. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2015. – Т. 12. – Pathogenesis of biliary atresia. – № 6. – С. 342-352.
22. Averbukh L.D., Wu G.Y. Evidence for Viral Induction of Biliary Atresia: A Review / // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2018. – Vol. 6. – Evidence for Viral Induction of Biliary Atresia. – № 4. – P. 410-419.
23. Atresia biliar por citomegalovirus: un reporte de caso. J.Y. Pinzón-Salamanca [et al.] // *Revista colombiana de Gastroenterología*. – 2021. – Т. 36. – Atresia biliar por citomegalovirus. – С. 63-66.
24. Innate Immunity and Pathogenesis of Biliary Atresia. A. Ortiz-Perez [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Т. 0.
25. Нейровоспаление в критических состояниях: механизмы и протективная роль гипотермии / Г.Е. Валерьевич [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2016. – Т. 1. – Нейровоспаление в критических состояниях. – № 3. – С. 88-96.
26. Нижегородова Д.Б., Левковская А.Н., Зафранская М.М. Иммунологические механизмы нейровоспаления и нейродегенерации / // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. – 2018. – № 4.
27. Липатова Л.В., Серебряная Н.Б., Сивакова Н.А. Роль нейровоспаления в патогенезе эпилепсии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2018. – Т. 10. – № 1S. – С. 38-45.
28. Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorders: Role of High Mobility Group Box 1 Protein. V. Dipasquale [et al.] // *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*. – 2017. – Т. 6. – Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorders. – № 3. – С. 148-155.

29. Matta S.M., Hill-Yardin E.L., Crack P.J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2019. – T. 79. – С. 75-90.
30. Neuroinflammation in preterm babies and autism spectrum disorders. C. Bokobza [et al.] // *Pediatric Research*. – 2019. – Vol. 85. – № 2. – P. 155-165.
31. Immune network dysregulation associated with child neurodevelopmental delay: modulatory role of prenatal alcohol exposure / T.S. Bodnar [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2020. – T. 17. – Immune network dysregulation associated with child neurodevelopmental delay. – № 1. – С. 39.
32. The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment / N.M. Jiang [et al.] // *Trends in Molecular Medicine*. – 2018. – T. 24. – № 9. – С. 794-804.
33. Dammann O. Persistent neuro-inflammation in cerebral palsy: a therapeutic window of opportunity? // *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. – 2007. – T. 96. – Persistent neuro-inflammation in cerebral palsy. – № 1. – С. 6-7.
34. Systemic Inflammation and Cerebral Palsy Risk in Extremely Preterm Infants / K.C.K. Kuban [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2014. – Vol. 29. – № 12. – P. 1692-1698.
35. 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 // *Journal of Hepatology*. – 2014. – T. 61. – Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. – № 3. – С. 642-659.
36. Minimal hepatic encephalopathy in children with chronic liver disease: Prevalence, pathogenesis and magnetic resonance-based diagnosis / A. Srivastava [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2017. – T. 66. – Minimal hepatic encephalopathy in children with chronic liver disease. – № 3. – С. 528-536.
37. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия, связанная с циррозом печени. Современные подходы к патогенезу, клинике, лечению / П. С.д // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2017. – № 11 (147). – С. 4-12.

38. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? / D. Häussinger [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2000. – T. 32. – Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. – № 6. – C. 1035-1038.
39. Görg B., Schliess F., Häussinger D. Osmotic and oxidative/nitrosative stress in ammonia toxicity and hepatic encephalopathy // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2013. – T. 536. – № 2. – C. 158-163.
40. Ammonia mediates cortical hemichannel dysfunction in rodent models of chronic liver disease / A. Hadjihambi [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2017. – T. 65. – № 4. – C. 1306-1318.
41. Striatal manganese accumulation induces changes in dopamine metabolism in the cirrhotic rat / S. Montes [et al.] // *Brain Research*. – 2001. – T. 891. – № 1-2. – C. 123-129.
42. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction / C. Rose [et al.] // *Gastroenterology*. – 1999. – T. 117. – № 3. – C. 640-644.
43. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis / J. Laubenberger [et al.] // *Gastroenterology*. – 1997. – T. 112. – № 5. – C. 1610-1616.
44. Bajaj J.S. The role of microbiota in hepatic encephalopathy // *Gut Microbes*. – 2014. – T. 5. – № 3. – C. 397-403.
45. Jayakumar A.R., Rama Rao K.V., Norenberg M.D. Neuroinflammation in Hepatic Encephalopathy: Mechanistic Aspects // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2015. – T. 5. – Neuroinflammation in Hepatic Encephalopathy. – № Suppl 1. – C. S21-S28.
46. Butterworth R.F. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2016. – T. 160. – Neurosteroids in hepatic encephalopathy. – C. 94-97.
47. Butterworth R.F. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: The many faces of glutamine // *Molecular Genetics and*

Metabolism. – 2014. – Т. 113. – Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes. – № 1-2. – С. 113-117.

48. Дамулин И.В. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение / И.В. Дамулин // Нервные болезни. – 2008. – Печеночная энцефалопатия. – № 1.

49. Буеверов А.О. Аммиак как нейро- и гепатотоксин: клинические аспекты / Б. А.о // Медицинский совет. – 2015. – Аммиак как нейро- и гепатотоксин. – № 13. – С. 80-85.

50. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy // Metabolic Brain Disease. – 2004. – Т. 19. – № 3-4. – С. 345-349.

51. Hyperammonemic Induced Coma by Bacterial Overgrowth in a Child With Hirschsprung's Disease / F. Farahmand [et al.] // Acta Medica Iranica. – 2016. – Т. 54. – № 9. – С. 614-616.

52. Hyperammonaemic encephalopathy following an uncomplicated surgery / S. McIntosh [et al.] // BMJ Case Reports. – 2017. – Т. 2017. – С. bcr2017221458.

53. Dara N., Sayyari A.-A., Imanzadeh F. Hepatic Encephalopathy: Early Diagnosis in Pediatric Patients With Cirrhosis // Iranian Journal of Child Neurology. – 2014. – Т. 8. – Hepatic Encephalopathy. – № 1. – С. 1-11.

54. Unrecognized citrullinemia mimicking encephalitis in a 14-year-old boy: unexpected result through the use of a standardized lumbar puncture protocol / D. Karall [et al.] // Neuropediatrics. – 2012. – Т. 43. – Unrecognized citrullinemia mimicking encephalitis in a 14-year-old boy. – № 2. – С. 59-63.

55. Moore K., Dixit D., Wagner W. Topiramate-Related Hyperammonemia // The Journal of pharmacy technology: jPT: official publication of the Association of Pharmacy Technicians. – 2016. – Т. 32. – № 1. – С. 34-36.

56. Clinical Pharmacology of Hyperammonemia by Sodium Valproate and Carbamazepine in People Living with HIV / M.J.M. y Nabar [et al.] // CNS Spectrums. – 2021. – Т. 26. – № 2. – С. 143-143.

57. Influence of valproate-induced hyperammonemia on treatment decision in an adult status epilepticus cohort / S.F. Habhab [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2020. – T. 111. – C. 107193.
58. 5-Fluorouracil Induced Hyperammonemic Encephalopathy: Etiopathologic Correlation / E. Martínez de Lapiscina [et al.] // *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. – 2012. – T. 39. – 5-Fluorouracil Induced Hyperammonemic Encephalopathy. – C. 553-4.
59. Exercise-Induced Hyperammonemia Does Not Precipitate Overt Hepatic Encephalopathy / F.-P. Lin [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2020. – T. 72. – № 2. – C. 778-780.
60. Warrillow S., Fisher C., Bellomo R. Correction and Control of Hyperammonemia in Acute Liver Failure: The Impact of Continuous Renal Replacement Timing, Intensity, and Duration // *Critical Care Medicine*. – 2020. – T. 48. – Correction and Control of Hyperammonemia in Acute Liver Failure. – № 2. – C. 218-224.
61. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure / T.R. Scott [et al.] // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2013. – T. 19. – № 48. – C. 9240-9255.
62. Shalimar, Acharya S.K. Management in Acute Liver Failure // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2015. – T. 5. – № Suppl 1. – C. S104-S115.
63. Risk Factors Associated With Hyperammonemia Following Unprovoked Convulsive Seizures / N. Karim [et al.] // *Cureus*. – T. 12. – № 6. – C. e8504.
64. Daughtry J.T., Boehm K.M. Transient Hyperammonemia Seen in Post Seizure Activity: A Series of Six Case Reports // *Spartan Medical Research Journal*. – T. 1. – Transient Hyperammonemia Seen in Post Seizure Activity. – № 2. – C. 5780.
65. Hyperammonemia Post Lung Transplantation: A Review / R.F. Leger [et al.] // *Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. – 2020. – T. 14. – Hyperammonemia Post Lung Transplantation. – C. 1179548420966234.

66. Idiopathic hyperammonemia after hematopoietic stem cell transplantation: A case report / V. Uygun [et al.] // *Pediatric Transplantation*. – 2015. – T. 19. – Idiopathic hyperammonemia after hematopoietic stem cell transplantation. – № 4. – C. E104-105.
67. Griffin J.W.D., Bradshaw P.C. / Effects of a high protein diet and liver disease in an in silico model of human ammonia metabolism // *Theoretical Biology & Medical Modelling*. – 2019. – T. 16. – № 1. – C. 11.
68. Demographic and Clinical Findings in Pediatric Patients Affected by Organic Acidemia / R. Najafi [et al.] // *Iranian Journal of Child Neurology*. – 2016. – T. 10. – № 2. – C. 74-81.
69. Gupta S., Fenves A.Z., Hootkins R. The Role of RRT in Hyperammonemic Patients // *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. – 2016. – T. 11. – № 10. – C. 1872-1878.
70. Liver resection for a congenital intrahepatic portosystemic shunt in a child with hyperammonemia and hypermanganesemia: a case report / Y. Takama [et al.] // *Surgical Case Reports*. – 2020. – T. 6. – Liver resection for a congenital intrahepatic portosystemic shunt in a child with hyperammonemia and hypermanganesemia. – № 1. – C. 73.
71. Abdel Moaein T., Ilnyckyj A., Bhangoo S. A184 Non-cirrhotic hyperammonemia secondary to extrahepatic portosystemic venous shunt presenting as a cognitive dysfunction a case report and literature review // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. – 2020. – T. 3. – № Supplement_1. – C. 53-55.
72. Damink S.W.M.O., Dejong C.H.C., Jalan R. Review article: hyperammonaemic and catabolic consequences of upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 29. – Review article. – № 8. – P. 801-810.
73. The Prevalence and Implication of Zinc Deficiency in Patients With Chronic Liver Disease / K. Katayama [et al.] // *Journal of Clinical Medicine Research*. – 2018. – T. 10. – № 5. – C. 437-444.

74. Reyes's syndrome, encephalopathy, hyperammonemia and acetyl salicylic acid ingestion in a city hospital of Buenos Aires, Argentina / A. Lemberg [et al.] // *Current Drug Safety*. – 2009. – Т. 4. – № 1. – С. 17-21.
75. Marked potentiation of cell swelling by cytokines in ammonia-sensitized cultured astrocytes / K.V. Rama Rao [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2010. – Т. 7. – С. 66.
76. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? / T.C. Frank-Cannon [et al.] // *Molecular Neurodegeneration*. – 2009. – Т. 4. – С. 47.
77. Hyperammonemia induces glial activation, neuroinflammation and alters neurotransmitter receptors in hippocampus, impairing spatial learning: reversal by sulforaphane / V. Hernández-Rabaza [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2016. – Т. 13. – Hyperammonemia induces glial activation, neuroinflammation and alters neurotransmitter receptors in hippocampus, impairing spatial learning. – № 1. – С. 41.
78. IL-6 and IL-18 in blood may discriminate cirrhotic patients with and without minimal hepatic encephalopathy / C. Montoliu [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2009. – Т. 43. – № 3. – С. 272-279.
79. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering / V. Rangroo Thrane [et al.] // *Nature Medicine*. – 2013. – Т. 19. – № 12. – С. 1643-1648.
80. Острые симптоматические судорожные приступы в раннем послеоперационном периоде трансплантации печени, почки / О.М. Цирульникова [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 158-166.
81. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy / S.S.F. Kenston [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 34. – № 1. – P. 31-39.
82. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume / R. Garcia-Martinez [et al.] // *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2011. – Т. 17. – № 1. – С. 38-46.

83. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation / E.U. Sotil [et al.] // *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2009. – T. 15. – № 2. – C. 184-192.
84. Peripheral neuropathy in liver cirrhosis / P.S. Kharbanda [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2003. – T. 18. – № 8. – C. 922-926.
85. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with primary biliary cirrhosis / K. Murata [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. – 2013. – T. 20. – № 12. – C. 1799-1801.
86. Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management // *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*. – 2006. – T. 20. – Fatigue in liver disease. – № 3. – C. 181-188.
87. Reversible brain atrophy following liver transplantation for biliary atresia in childhood / A. Fitsiori [et al.] // *Neurology: Clinical Practice*. – 2020.
88. Kolb B., Gibb R. Brain Plasticity and Behaviour in the Developing Brain // *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2011. – T. 20. – № 4. – C. 265-276.
89. Arya R., Gulati S., Deopujari S. Management of hepatic encephalopathy in children // *Postgraduate Medical Journal*. – 2010. – T. 86. – № 1011. – C. 34-41; quiz 40.
90. Kyrana E., Dhawan A. Minimal hepatic encephalopathy in children, uncommon or unrecognized? Time to act // *Journal of Hepatology*. – 2017. – T. 66. – Minimal hepatic encephalopathy in children, uncommon or unrecognized? – № 3. – C. 478-479.
91. Hepatic Encephalopathy in Children With Acute Liver Failure: Utility of Serum Neuromarkers / N.A. Toney [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2019. – T. 69. – Hepatic Encephalopathy in Children With Acute Liver Failure. – № 1. – C. 108.

92. Brain-derived neurotrophic factor as a potential diagnostic marker in minimal hepatic encephalopathy / A. Stawicka [et al.] // *Clinical and experimental hepatology*. – 2021. – T. 7. – № 1. – C. 117-124.
93. Minimal hepatic encephalopathy in children: evaluation with proton MR spectroscopy / B.R. Foerster [et al.] // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2009. – T. 30. – Minimal hepatic encephalopathy in children. – № 8. – C. 1610-1613.
94. Globus pallidus MR signal abnormalities in children with chronic liver disease and/or porto-systemic shunting / S. Hanquinet [et al.] // *European Radiology*. – 2017. – T. 27. – № 10. – C. 4064-4071.
95. Minimal hepatic encephalopathy in children with liver cirrhosis: diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of the brain / A.A.K.A. Razek [et al.] // *Neuroradiology*. – 2014. – T. 56. – Minimal hepatic encephalopathy in children with liver cirrhosis. – № 10. – C. 885-891.
96. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy / E.T. Goh [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – T. 2017. – № 8. – C. CD002798.
97. N-acetyl cysteine versus standard of care for non-acetaminophen induced acute liver injury: a systematic review and meta-analysis / D.B. Shrestha [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2021. – T. 24. – N-acetyl cysteine versus standard of care for non-acetaminophen induced acute liver injury. – C. 100340.
98. Fractalkine suppression during hepatic encephalopathy promotes neuroinflammation in mice / M. McMillin [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. – 2016. – T. 13. – № 1. – C. 198.
99. CX3CL1 (fractalkine): A signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis / S. Shimoda [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – CX3CL1 (fractalkine).
100. Montoliu C., Llansola M., Felipo V. / Neuroinflammation and neurological alterations in chronic liver diseases // *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. – 2015. – T. 2. – C. 138-144.

101. Nutrition assessment and management in advanced liver disease / T.M. Johnson [et al.] // *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* – 2013. – T. 28. – № 1. – C. 15-29.
102. Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease / C.H. Yang [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – T. 9. – № 10. – C. 1127.
103. Nightingale S., Ng V.L. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease // *Pediatric Clinics of North America.* – 2009. – T. 56. – № 5. – C. 1161-1183.
104. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Children and Adolescents with Cirrhosis Due to Biliary Atresia / M.I.A. Wilasco [et al.] // *Annals of Nutrition and Metabolism.* – 2016. – T. 69. – № 1. – C. 1-8.
105. Female gender and gastrointestinal symptoms, not brain-derived neurotrophic factor, are associated with depression and anxiety in cirrhosis / H. Xu [et al.] // *Hepatology Research.* – 2017. – Vol. 47. – № 3. – P. E64-E73.
106. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease / E. Marty [et al.] // *Bone.* – 2017. – T. 105. – A review of sarcopenia. – C. 276-286.
107. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis / G. Kim [et al.] // *PLOS ONE.* – 2017. – T. 12. – Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. – № 10. – C. e0186990.
108. Impact of muscle wasting on survival in patients with liver cirrhosis / M. Kalafateli [et al.] // *World Journal of Gastroenterology: WJG.* – 2015. – T. 21. – № 24. – C. 7357-7361.
109. Dasarathy S., Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease // *Journal of Hepatology.* – 2016. – T. 65. – № 6. – C. 1232-1244.
110. Calmet F., Martin P., Pearlman M. Nutrition in Patients With Cirrhosis // *Gastroenterology & Hepatology.* – 2019. – T. 15. – № 5. – C. 248-254.

111. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions / M. Sinclair [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – T. 43. – Review article. – № 7. – C. 765-777.
112. Myosteatorsis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis / R.A. Bhanji [et al.] // *Hepatology International*. – 2018. – Vol. 12. – № 4. – P. 377-386.
113. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement / S. Nardelli [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – T. 15. – № 6. – C. 934-936.
114. Sarcopenia in children and adolescents with chronic liver disease / I.F.B. Rezende [et al.] // *Jornal De Pediatria*. – 2020. – T. 96. – № 4. – C. 439-446.
115. Merli M. Pediatric sarcopenia: exploring a new concept in children with chronic liver disease / M. Merli // *Jornal de Pediatria (English Edition)*. – 2020. – Vol. 96. – Pediatric sarcopenia. – № 4. – P. 406-408.
116. Alonso E.M. Growth and developmental considerations in pediatric liver transplantation // *Liver Transplantation*. – 2008. – Vol. 14. – № 5. – P. 585-591.
117. Nutritional Neuropathies / N. Hammond [et al.] // *Neurologic clinics*. – 2013. – T. 31. – № 2. – C. 477-489.
118. Weigent D.A. Lymphocyte GH-axis hormones in immunity Weigent // *Cellular Immunology*. – 2013. – T. 285. – № 1-2. – C. 118-132.
119. Buul-Offers S.C. van, Kooijman R. The role of growth hormone and insulin-like growth factors in the immune system // *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. – 1998. – T. 54. – № 10. – C. 1083-1094.
120. Permeation of growth hormone across the blood-brain barrier / W. Pan [et al.] // *Endocrinology*. – 2005. – T. 146. – № 11. – C. 4898-4904.
121. Heide L.P. van der, Ramakers G.M.J., Smidt M.P. / Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive // *Progress in Neurobiology*. – 2006. – T. 79. – Insulin signaling in the central nervous system. – № 4. – C. 205-221.

122. Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective oligodendrocyte death in cortical cultures / J.W. McDonald [et al.] // *Annals of Neurology*. – 1996. – Т. 40. – № 5. – С. 750-758.
123. Bondy C.A., Cheng C.M. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain // *European Journal of Pharmacology*. – 2004. – Т. 490. – № 1-3. – С. 25-31.
124. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity / A.H. Dyer [et al.] // *Neuroscience*. – 2016. – Т. 325. – С. 89-99.
125. The Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Is Essential for Axonal Regeneration in Adult Central Nervous System Neurons / S. Dupraz [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. e54462.
126. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени / Р.М. Курабекова [et al.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30. – № 4. – С. 44-51.
127. Growth hormone insensitivity in children with biliary atresia / J.C. Bucuvalas [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 1996. – Т. 23. – № 2. – С. 135-140.
128. 40 YEARS of IGF1: IGF1: the Jekyll and Hyde of the aging brain / S. Gubbi [et al.] // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2018. – Vol. 61. – 40 YEARS of IGF1. – № 1. – P. T171-T185.
129. The Alzheimer's disease transcriptome mimics the neuroprotective signature of IGF-1 receptor-deficient neurons / C. George [et al.] // *Brain*. – 2017. – Т. 140. – № 7. – С. 2012-2027.
130. Reddy D.K., Pandey S. *Kernicterus* // *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
131. Ohkubo A. Bilirubin metabolism in liver cirrhosis // *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. – 1994. – Т. 52. – № 1. – С. 138-144.
132. Анализ отношения шансов задержки развития у детей с билиарной атрезией через 12 месяцев после трансплантации печени // А.В. Сыркина [и др.] //

Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 8-12

133. Mental and motor development, social competence, and growth one year after successful pediatric liver transplantation / S.M. Stewart [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 1989. – Vol. 114. – № 4 Pt 1. – P. 574-581.

134. Mental development and growth in children with chronic liver disease of early and late onset / S.M. Stewart [et al.] // *Pediatrics*. – 1988. – Т. 82. – № 2. – С. 167-172.

135. Wayman K.I., Cox K.L., Esquivel C.O. Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation // *The Journal of Pediatrics*. – 1997. – Т. 131. – № 6. – С. 894-898.

136. The Effect of Pediatric Living Donor Liver Transplantation on Neurocognitive Outcomes in Children / Y. Sun [et al.] // *Annals of Transplantation*. – 2019. – Т. 24. – С. 446-453.

137. Faverey L.C., Vandenplas Y. Hemorrhagic Diathesis as the Presenting Symptom of Neonatal Cholestasis // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. – 2014. – Т. 17. – № 3. – С. 191-195.

138. Subdural hemorrhage: A unique case involving secondary vitamin K deficiency bleeding due to biliary atresia / M. Miyao [et al.] // *Forensic Science International*. – 2012. – Т. 221. – Subdural hemorrhage. – № 1-3. – С. e25-29.

139. Intracranial hemorrhage as initial presentation of biliary atresia: two cases report / A. Mariani [et al.] // *Archivos Argentinos De Pediatría*. – 2011. – Т. 109. – [Intracranial hemorrhage as initial presentation of biliary atresia. – № 6. – С. 119-121.

140. Yokoi A. Intracranial Hemorrhage in Biliary Atresia // *Introduction to Biliary Atresia* / ed. M. Nio. – Singapore: Springer, 2021. – P. 91-94.

141. Anderson V., Spencer-Smith M., Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2011. – Т. 134. – Do children really recover better? – № Pt 8. – С. 2197-2221.

142. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency associated with biliary atresia: summary of 15 cases and review of the literature / H. Akiyama [et al.] // *Pediatric Neurosurgery*. – 2006. – Т. 42. – Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency associated with biliary atresia. – № 6. – С. 362-367.
143. Berquist W.E., Castillo R.O. Paediatric liver transplantation: indications, timing and medical complications // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1999. – Т. 14 Suppl. – Paediatric liver transplantation. – С. S61-66.
144. Language and Motor Skills Are Impaired in Infants with Biliary Atresia Before Transplantation / S.E. Caudle [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2010. – Т. 156. – № 6. – С. 936-940.e1.
145. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening / M.-O. Serinet [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Т. 123. – Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence. – № 5. – С. 1280-1286.
146. Патоморфология билиарной атрезии у детей-реципиентов донорской печени / О.Е. Ирышкин [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. 15. – № 4. – С. 47-54.
147. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver / P. Lykavieris [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 2005. – Т. 41. – Outcome in adulthood of biliary atresia. – № 2. – С. 366-371.
148. Mieli-Vergani G., Tizzard S.A. Biliary atresia and Kasai's surgery – when is it too late // *Pediatric Oncall Journal*. – Vol. 9. – № 3. – P. 60-65.
149. Jung E., Park W.-H., Choi S.-O. Late complications and current status of long-term survivals over 10 years after Kasai portoenterostomy // *Journal of the Korean Surgical Society*. – 2011. – Т. 81. – № 4. – С. 271-275.
150. Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией / Разумовский. А.Ю [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – Т. 64. – № 1.

151. Neurodevelopmental Outcome of Young Children with Biliary Atresia and Native Liver: Results from the ChiLDReN Study / V.L. Ng [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2018. – Т. 196. – Neurodevelopmental Outcome of Young Children with Biliary Atresia and Native Liver. – С. 139-147.e3.
152. Neurodevelopmental Outcomes in Preschool and School Aged Children With Biliary Atresia and Their Native Liver / J.E. Squires [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2020. – Т. 70. – № 1. – С. 79-86.
153. Burgess D.B., Martin H.P., Lilly J.R. The developmental status of children undergoing the Kasai procedure for biliary atresia // *Pediatrics*. – 1982. – Т. 70. – № 4. – С. 624-629.
154. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта / С.В. Готье [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. 16. – Трансплантация печени детям. – № 3. – С. 54-62.
155. Past and future of biliary atresia / A. Carceller [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2000. – Т. 35. – № 5. – С. 717-720.
156. Health-related quality of life in long-term survivors of pediatric liver transplantation / D.E. Midgley [et al.] // *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2000. – Т. 6. – № 3. – С. 333-339.
157. Особенности нервно - психического развития детей с билиарной атрезией после трансплантации печени / А.В. Сыркина [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 66-72.
158. Developmental assessment of infants with biliary atresia: differences between boys and girls / S.E. Caudle [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2012. – Т. 55. – Developmental assessment of infants with biliary atresia. – № 4. – С. 384-389.
159. School outcomes in children registered in the studies for pediatric liver transplant (SPLIT) consortium / S.M. Gilmour [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2010. – Vol. 16. – № 9. – P. 1041-1048.

160. Academic potential and cognitive functioning of long-term survivors after childhood liver transplantation / L.C. S. M. Gilmour [et al.] // *Pediatric Transplantation*. – 2014. – Т. 18. – № 3. – С. 272-279.
161. Cognitive and Academic Outcomes after Pediatric Liver Transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) Results / L.G. Sorensen [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2011. – Vol. 11. – Cognitive and Academic Outcomes after Pediatric Liver Transplantation. – № 2. – P. 303-311.
162. Assessment of School Readiness in Chronic Cholestatic Liver Disease: A Pilot Study Examining Children with and without Liver Transplantation / A. Gold [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Т. 2017. – Assessment of School Readiness in Chronic Cholestatic Liver Disease. – С. 9873945.
163. Hussain M.H., Alizai N., Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A systematic review // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2017. – Т. 52. – Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia. – № 2. – С. 264-267.
164. Current developments in pediatric liver transplantation / C. Hackl [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – Т. 7. – № 11. – С. 1509-1520.
165. Гальперин Э.И. Из истории трансплантации печени // *Трансплантология*. – 2010. – № 2. – С. 53-56.
166. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 8-34.
167. *Nelson essentials of pediatrics* / ред. К.Ж. Marcante, R. Kliegman. – Eighth edition. – Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
168. Сергеева О.А., Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Проблема психологической готовности к школьному обучению детей с задержкой психического развития // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2015. – Т. 5. – № 5. – С. 712.

169. Отставание развития речи в практике педиатра и детского невролога / З.Н. Николаевич [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 132-139.
170. Investigation of global developmental delay / L. McDonald [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2006. – Т. 91. – № 8. – С. 701-705.
171. Расстройства аутистического спектра (РАС) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> (дата обращения: 26.07.2021).
172. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders / M. Elsabbagh [et al.] // Autism Research. – 2012.
173. Taylor B., Jick H., MacLaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004–2010 in children aged 8 years // BMJ Open. – 2013. – Т. 3. – Prevalence and incidence rates of autism in the UK. – № 10. – С. e003219.
174. Скрининг риска возникновения нарушений психического развития у детей раннего возраста (данные по 9 регионам России в 2017—2019 гг.) / Н.В. Симашкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 11. – С. 79.
175. Кешишян Е.С. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатра. - DOI: 10.33029/9704-5831-0-OPR-2020-1-104. / Е.С. Кешишян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020, . – 104 с.
176. Использование шкал Бейли (Bayley-III) для оценки нейрокогнитивного развития детей в норме и при патологии / Бакушкина. Н.И. [и др.] // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2018. – Т. 11. – № 1. – С. 85-94.
177. Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes / B.R. Vohr [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2012. – Т. 161. – Are outcomes of extremely preterm infants improving? – № 2. – С. 222-228.e3.

178. Moore D., Goodwin J., Oates J. A modified version of the Bayley Scales of Infant Development-II for cognitive matching of infants with and without Down syndrome // *Journal of intellectual disability research : JIDR.* – 2008. – Т. 52. – С. 554-61.
179. Griffiths mental development scales as a tool for the screening of motor disability in premature infants: Is it worth it? / A. Biasini [et al.] // *Journal of Clinical Neonatology.* – 2015. – Vol. 4. – Griffiths mental development scales as a tool for the screening of motor disability in premature infants. – № 1. – P. 22.
180. Кешишян Е.С. Алгоритм ведения детей с перинатальными поражениями ЦНС / К. Е.с // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2019. – Т. 2. – № 4. – С. 338-339.
181. Баюнчикова (Юрьева) Диана Сергеевна. Характер Психомоторного Развития Детей С Депривацией Слуха / Баюнчикова (Юрьева) Диана Сергеевна, А.Б. Пальчик // *Специальное Образование.* – 2017. – № 2 (46).
182. Capute A.J., P.J. Accardo. The infant neurodevelopmental assessment: A clinical interpretive manual for CAT-CLAMS in the first two years of life, part 1 // *Current Problems in Pediatrics.* – 1996. – Т. 26. – The infant neurodevelopmental assessment. – № 7. – С. 238-257.
183. Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised With Follow-up (M-CHAT-R/F) / D.L. Robins [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – Т. 133. – № 1. – С. 37-45.
184. Стандартизированные методы диагностики аутизма: опыт использования ADOS-2 и ADI-R / Сорокин. А.Б [и др.] // *Аутизм и нарушения развития.* – 2021. – Т. 19. – Стандартизированные методы диагностики аутизма. – № 1. – С. 12-24.
185. Chojnicka I., E. Pisula. Adaptation and Validation of the ADOS-2, Polish Version // *Front. Psychol.* – 2017.
186. Medda J., Cholemkery H., Freitag C. Sensitivity and Specificity of the ADOS-2 Algorithm in a Large German Sample // *Journal of Autism and Developmental Disorders.* – 2019. – Т. 49.

187. Adapting and validating the Autism Diagnostic Observation Schedule Version 2 for use with deaf children and young people / H. Phillips [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2021.
188. Exploring diagnostic validity of the autism diagnostic observation schedule-2 in South Korean toddlers and preschoolers / K.S. Lee [et al.] // *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*. – 2019. – Т. 12. – № 9. – С. 1356-1366.
189. Age, plasticity, and homeostasis in childhood brain disorders / M. Dennis [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2013. – Т. 37. – № 10 Pt 2. – С. 2760-2773.
190. Mental health and psychosocial adjustment in pediatric chronic kidney disease derived from the KNOW-Ped CKD study / N.R. Kang [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2019. – Vol. 34. – № 10. – P. 1753-1764.
191. Zahed G., Koohi F. Emotional and Behavioral Disorders in Pediatric Cancer Patients // *Iranian Journal of Child Neurology*. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 113-121.
192. Psychological risk in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with functional health status: A PETALE cohort study / A.S. Anestin [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2018. – Vol. 65. – № 11. – P. e27356.
193. Diseth T., Tangeraas T., Reinfjell T. Kidney transplantation in childhood: Mental health and quality of life of children and caregivers // *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. – 2011. – Т. 26. – Kidney transplantation in childhood. – С. 1881-92.
194. Amatya K., Monnin K., Steinberg Christofferson E. Psychological functioning and psychosocial issues in pediatric kidney transplant recipients // *Pediatr Transplant*. – 2021. – Vol.25. - № 1. – P.e13842
195. Приказ Министерства просвещения РФ от 2 сентября 2020 г. № 458 Об утверждении Порядка приема на обучение по образовательным программам начального общего, основного общего и среднего общего образования

[Электронный ресурс]. – URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74526876/> (дата обращения: 01.08.2021).

196. Приказ Минтруда России от 29.01.2019 N 51н "Об утверждении профессионального стандарта «Врач-невролог» (Зарегистрировано в Минюсте России 26.02.2019 N 53898) / КонсультантПлюс [Электронный ресурс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319333/ (дата обращения: 31.07.2021).

197. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. – Санкт - Петербург: Сотис, 2007. – 140 с.

198. Методика осмотра и оценки неврологического статуса у детей / К.С. Невмержицкая [и др.]. – Екатеринбург: УГМУ, 2017. – 55 с.

199. Шкала оценки мышечной силы | Habilect. [Электронный ресурс]ю - https://habilect.com/2020/09/23/muscle_power/ (дата обращения: 13 мая 2021).

200. Griffiths Scales of Mental Development and different users / J.A. Smith [et al.] // Child: Care, Health and Development. – 1980. – Т. 6. – № 1. – С. 11-16.

201. Шкала психомоторного развития по Гриффитс (перевод Кешишян Е.С.) [Электронный ресурс]. – URL: <https://infopedia.su/4x67f.html> (дата обращения: 23.07.2021).

202. Pop-Jordanova N., Zorcec T. Does the M-Chat-R Give Important Information for the Diagnosis of the Autism Spectrum Disorder? // Prilozi (Makedonska Akademija Na Naukite I Umetnostite. Oddelenie Za Medicinski Nauki). – 2021. – Т. 42. – № 1. – С. 67-75.

203. Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация. Клинические рекомендации Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени / Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация, трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».

204. PELD score and age as a prognostic index of biliary atresia patients undergoing Kasai portoenterostomy / J. Rhu [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2012. – T. 28. – № 4. – C. 385-391.
205. Relevant factors for early liver transplantation after Kasai portoenterostomy / L. Ge [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2020. – T. 20. – № 1. – C. 484.
206. Tannuri U., Tannuri A.C.A. Postoperative care in pediatric liver transplantation // *Clinics*. – 2014. – T. 69. – № Suppl 1. – C. 42-46.
207. Extensive Adhesions in Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Analysis / H. Pahari [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2016. – T. 40. – Extensive Adhesions in Living Donor Liver Transplantation. – № 2. – C. 427-432.
208. Karjoo M., Kiani M., Saeidi M. Short and Long Term Complications after Pediatric Liver Transplantation: A Review and Literature // *International Journal of Pediatrics*. – 2017. – T. 5. – Short and Long Term Complications after Pediatric Liver Transplantation. – C. 6337-6346.
209. Outcomes of adults who received liver transplant as young children / S. Vimalasvaran [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – T. 38.
210. Neuropsychomotor development in children and adolescents with liver diseases systematic review with meta-analisis / J.C. Santos [et al.] // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2021. – Vol.58. - № 2. – P. 217-226.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)

ОПРОСНИК ШКОЛЬНОЙ УСПЕВАЕМОСТИ

1. В каком возрасте Ваш ребёнок поступил в школу?

- до 7 лет
- 7-8 лет
- после 8 лет

2. Проходил ли Ваш ребёнок психолого-медико-педагогическую комиссию перед поступлением в школу?

- да
- нет
- другое

3. Проходил ли Ваш ребёнок психолого-медико-педагогическую комиссию в процессе обучения в школе?

- да
- нет
- другое

4. По какой программе обучается Ваш ребёнок в настоящее время?

- Общеобразовательная
- Адаптированная
- Специализированная

5. Какая форма обучения у Вашего ребёнка?

- Очная, ребёнок посещает школу вместе со всеми детьми, вместе со всеми детьми занимался дистанционно во время карантина.

- Очно-заочная, ребёнок посещает отдельные предметы в школе. 1-несколько раз в неделю

- Семейное образование, ребёнок не числится в школе, осваивает программу с репетиторами, в альтернативных и частных школах, аттестации сдаёт экстерном.

- Очная форма, надомное обучение: ребёнок находится дома по состоянию соматического здоровья, к ребёнку домой приходят учителя.

- Самообразование (10-11 класс), подросток не числится в школе, осваивает программу самостоятельно.

- Заочная форма: ребёнок числится в школе, но обучается с репетиторами или самостоятельно по учебникам.

- Другое.

6. С каким средним баллом ребёнок закончил 2020-2021 учебный год?

- (Развёрнутый ответ)

7. Посещает ли Ваш ребёнок секции и кружки во внешкольное время?

- да

- нет

- другое

8. Какие секции/кружки посещал Ваш ребёнок в 2020-2021 учебном году?

- (Развёрнутый ответ)

9. Занимается ли Ваш ребёнок дополнительно с логопедом, дефектологом, нейропсихологом?

- с дефектологом

- с логопедом

- с нейропсихологом

- нет

- другое