

**СЫРКИНА АЛЛА ВЛАДИСЛАВОВНА**

**НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ  
ДЕТЕЙ-РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Москва - 2021**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Научный руководитель**

Доктор медицинских наук

**Цирульникова Ольга Мартеновна**

### **Официальные оппоненты**

**Герасимова Ольга Анатольевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы трансплантологии отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Кешишян Елена Соломоновна** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста в обособленном структурном подразделении «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» декабря 2021 в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также на сайте [www.transpl.ru](http://www.transpl.ru) .

Автореферат разослан « \_\_\_\_ »

2021 г.

### **Учёный секретарь**

**Диссертационного совета ДСТИО 001.21**

**Кандидат ветеринарных наук**

**Волкова Елена Алексеевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Психомоторное развитие – процесс приобретения навыков и умений, отражающих постнатальное созревание структур нервной системы ребёнка. Самый активный период развития детей – возраст до 1 года жизни – связан с активным нейрогенезом и миелинизацией проводящих путей. Известно, что тяжёлые соматические болезни, перенесённые в раннем детском возрасте, могут влиять на развитие, поведение детей и их способность к обучению [M.Dennis et al, 2013]. Нарушения развития и поведения, ментальные нарушения выявляют у детей с хроническими заболеваниями: хронической почечной недостаточностью [N.R. Kang et al, 2019], раком [G.Zahed, 2020], лейкозом [A.S.Anestin et al, 2020], циррозом [Y.Sun et al, 2019], а также у детей-реципиентов донорской почки [K.Amatya et al, 2021].

Выживаемость детей с декомпенсированным циррозом становится правилом в настоящее время благодаря трансплантации печени. Выживаемость реципиентов трансплантата печени составляет 92,1% в течение первого года и 90,9% через 3 года после трансплантации печени [A. Monakhov et al, 2021]. Тогда как об уровне развития детей, переживших декомпенсированный цирроз на первом году жизни, информации мало.

Билиарная атрезия с неотвратимым формированием фиброза и цирроза печени уже на первом году жизни 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 психомоторное развитие и 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 [I.F.B.Rezende et al.,2020; M.Merli 2020] анорексия [S.S.Sundaram et al., 2017], нейровоспаление и нейродегенерация [K.Murata et al., 2013; L.H.Rodijk et al.,2021].

Патогенез билиарного цирроза в исходе билиарной атрезии определяет данное заболевание как идеальную однородную модель для исследования развития детей-реципиентов донорской печени. Выживание детей с билиарной атрезией, прошедших трансплантацию печени, позволяет также исследовать школьное образование как отдалённый исход развития. Поиск факторов риска нарушений когнитивного развития позволит надёжно выявлять детей, нуждающихся в специализированном (педагогическом и медицинском) раннем вмешательстве. Это, в свою очередь, улучшит когнитивные исходы у данной категории детей.

### **Степень проработанности темы**

Результаты клинических исследований, посвящённых развитию детей-реципиентов донорской печени, демонстрируют противоречивые данные. Только часть исследователей склонны связывать нарушения развития детей-реципиентов донорской печени с неудачным этапом портоэнтеростомии по Касаи [V.L.Ng et al, 2018; S.E. Caudle et al, 2012]. В основном исследователи сосредоточены на оценке влияния дооперационных уровней биохимических показателей на нарушение развития детей после трансплантации печени [S.M. Gilmour et al, 2010; J.E.Squires et al., 2020; S.E.Caudle et al.,2010]. В этом вопросе также нет согласованной точки зрения: часть исследований демонстрируют связь нарушений развития детей с

уровнями альбумина, билирубина, индексом PELD до трансплантации [Y.Sun et al, 2019; J.E.Squires et al, 2020]. Сравнительный анализ исследований развития детей-реципиентов печени позволяет предположить связь противоречивых результатов с недостаточной гомогенностью исследуемых групп.

Сходство иммунологических механизмов патогенеза билиарной атрезии с нейровоспалением у детей с хроническими неврологическими заболеваниями позволяет предположить высокий уровень выявления болезней развития у детей с билиарной атрезией, таких как расстройство аутистического спектра (РАС). В изученной литературе отмечено повышение частоты встречаемости детей с низким уровнем коэффициента интеллекта и высокий процент «необучаемых» среди детей с билиарной атрезией, прошедших паллиативный хирургический этап перед трансплантацией печени [A.Gold et al, 2017]. Исследования риска РАС среди детей с билиарной атрезией не проводились ранее.

### **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, перенёвших трансплантацию печени первым этапом, в сравнении с детьми с билиарной атрезией, перенёвшими 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, перенёвших 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 (ОТП), не компенсируется к школьному возрасту.
3. У детей с проведённой паллиативной портоэнтеростомией по Касаи риск расстройств аутистического спектра 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 ОТП и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после ОТП, 48 детей школьного возраста набраны в дополнительную группу для оценки школьной успеваемости) с использованием современных методов статистической обработки.

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.).

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, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантология и донорство органов» в Москве в 2021 году.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в хирургическом отделении № 2 и 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 учебный процесс 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 (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, одной главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя используемой литературы, включающего 210 источников, в том числе 33 отечественных и 177 зарубежных, приложения с разработанным опросником школьной успеваемости. Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 16 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### *МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ*

В исследовании принял участие 131 ребёнок, перенёвший 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 печёчно-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.

Для оценки отдалённых исходов развития детей 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.

### **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Все дети из основной группы осматривались неврологом в соответствии с профессиональным стандартом 02.046. в определённые сроки: на этапе подготовки к трансплантации печени и через 1,3,6 и 12 месяцев после трансплантации печени.

Для объективизации степени мышечной гипотонии, как проявления саркопении, у детей на этапе подготовки к трансплантации печени нами было выделено 2 степени снижения мышечного тонуса: лёгкую и тяжёлую в зависимости от выполняемых проб. В таблице 1 представлены подробные характеристики степеней снижения мышечного тонуса.

**Таблица 1 - 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		+

Исследование уровня психомоторного развития проведено с помощью Теста Психомоторного развития по Гриффитс (перевод Кешишян Е.С.) для детей до 24 мес. Проведение теста предполагает оценку по субшкалам: 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.

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



**Таблица 2 - 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**

<b>Возраст, месяцы</b>	<b>Развитие соответствует возрасту, баллы</b>	<b>Задержка развития в пределах 3х месяцев, баллы</b>	<b>Задержка развития более 3х месяцев, баллы</b>
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 месяцев после трансплантации печени также использовались данные категории для формирования статистических массивов данных.

Для выявления риска РАС использовался 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) для детей 16-30 мес. Тест предполагает выявление низкого, среднего и высокого риска РАС.

С целью изучения отдалённых нейрокогнитивных исходов нами был создан опросник, посвящённый особенностям школьного образования. Опросник был разослан для заполнения семьям, имеющим детей-реципиентов печени, прошедших трансплантацию печени в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова по поводу билиарного цирроза в исходе билиарной атрезии, и подходящим по критериям включения и исключения. 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. На основании ответов на вопросы опросника оценивалось число детей, обучающихся по коррекционной или адаптированной и общеобразовательной программам.

В ходе работы был проведён анализ связи различных дотрансплантационных факторов (биохимических показателей до ОТП, показателей физического и психомоторного развития до ОТП) с уровнем психомоторного развития детей отдельно в каждой точке измерения: через 1, 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации печени. А также проведён анализ связи портоэнтеростомии по Касаи и уровня биохимических показателей у детей с билиарной атрезией на этапе подготовке к трансплантации печени. Учитывались следующие дотрансплантационные показатели:

1. масса тела;
2. окружность плеча ниже 3 центиля;
3. общий билирубин;
4. прямой билирубин;
5. альбумин;
6. аланинаминотрансфераза (АЛТ);
7. аспартатаминотрансфераза (АСТ);
8. щелочная фосфатаза (ЩФ);
9. международное нормализованное отношение (МНО);
10. балл по шкале PELD (англ., Pediatric End-Stage Liver Disease, Шкала оценки терминальной стадии заболевания печени у детей).
11. количество послеоперационных осложнений трансплантации печени.

Всем детям проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга. При наличии показаний также проводились дополнительные методы обследования: магнитно-резонансная томография головного мозга, электроэнцефалография.

Для статистического анализа использовались методы непараметрической статистики, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, анализ отношения шансов. Уровень значимости был принят на уровне 95%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

#### *Клиническая характеристика детей с билиарным циррозом в исходе билиарной атрезии в период подготовки к трансплантации печени*

Сравнительный анализ клинических характеристик детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи (n=47) и без паллиативного этапа (n=36), показал значимые различия в возрасте на момент трансплантации печени. У детей, прошедших портоэнтеростомию по Касаи, средний возраст на момент трансплантации печени был 9,1 месяц против 6,5 месяце у детей без ПЭС по Касаи. Разница среднего возраста на момент трансплантации печени в подгруппах составила 2,6 месяца (p=0,011). Тогда как показатели антропометрии, средний балл по шкале PELD не отличались в подгруппах. По одному ребёнку в каждой подгруппе демонстрировали признаки явной печёночной энцефалопатии в виде угнетения уровня сознания до 13-14 баллов по педиатрической шкале комы Глазго.

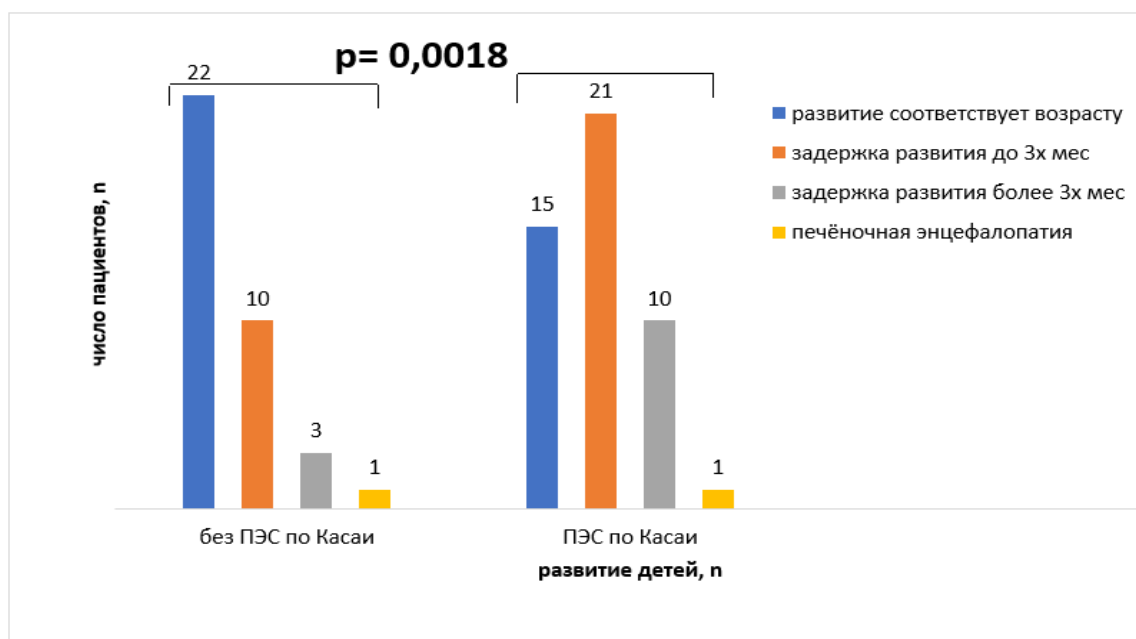
Все дети в подгруппах имели диффузную мышечную гипотонию в 100% случаев. Степени выраженности мышечной гипотонии приведены в таблице 3.

**Таблица 3 - 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)	$p = 0,88$

Разница в подгруппах была статистически незначима.

Соответствие уровня развития биологическому возрасту оценивалось 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 (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)**

Нами был проведён анализ наличия задержки развития в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. В таблице 4 приведены анализируемые данные.

**Таблица 4 – 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

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 5.

**Таблица 5 - Задержка темпов прироста моторных навыков у детей до 12 месяцев перед трансплантацией**

<b>Потеря навыка</b>	<b>ПЭС по Касаи не проводилась n=36</b>	<b>ПЭС по Касаи проводилась n=47</b>	<b>Достоверность</b>
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 - портоэнтеростомия*

Подгруппы статистически не отличались по регрессу моторных навыков.

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 в 100% случаев, 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).

### **Результаты инструментальных обследований детей 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 без данных о перенесённом ранее остром нарушении мозгового кровообращения или черепно-мозговой травме выявлена субарахноидальная киста в правой лобной доле 5,6x4,2x3,1мм. Расширение наружных ликворных пространств без блока ликвородинамики по данным мультиспиральной компьютерной томографии найдено у 5 детей младше 5 мес. Подобные изменения трактовались как неспецифические и связанные с ростом и созреванием.

### **Анализ антропометрических и биохимических дооперационных показателей у детей с билиарной атрезией**

У детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, отмечался низкий уровень прямого и общего билирубина. ( $p=0,003$ ,  $p=0,001$  соответственно). 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 уровень были ниже – 314,6 [220,4 – 436] мкмоль/л ( $r=0,7$ ,  $p=0,001$ ). 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 ( $r=0,6$ ,  $p=0,003$ ).

В подгруппах не выявлено разницы по остальным биохимическим и антропометрическим показателям.

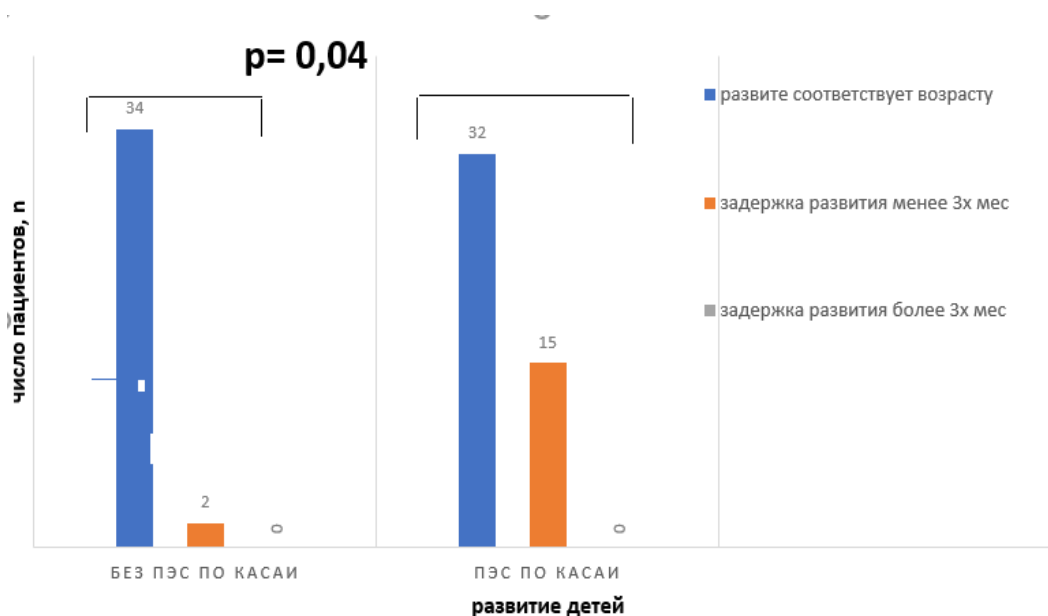
Таким образом, у детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, отмечается низкий уровень прямого и общего билирубина. ( $p=0,003$ ,  $p=0,001$  соответственно).

### ***Клинические характеристики детей после трансплантации печени***

Все дети в исследовании 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.

Среди послеоперационных осложнений выделяли: инфекционные, хирургические, сосудистые, неврологические и иные. Бремя осложнений было выше у детей, перенёсших паллиативный этап перед трансплантацией печени, в частности: инфекционных осложнений, ателектаза доли лёгкого и двух осложнений одновременно. Однако, послеоперационные осложнения не влияли на восстановление психомоторного статуса через 1 месяц после трансплантации печени ( $p=0,65$ ).

Через 1 месяц после трансплантации печени 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 2 представлена динамика психомоторного развития через 1 месяц после трансплантации.



***Рисунок 2 - 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 6 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).

**Таблица 6 – Анализ наличия задержки развития детей через 1 месяц после трансплантации печени в зависимости от проведения паллиативного этапа портэнтеростомии по Касаи**

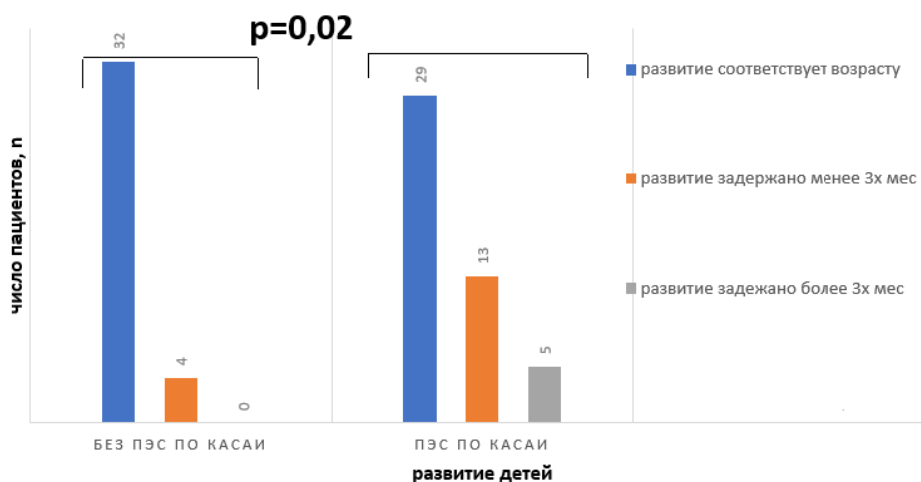
Показатель	Категория исхода	Наличие задержки развития		Достоверность
		Задержка развития	Развитие соответствует возрасту	
ПЭС по Касаи, абс (%)	Проведена ПЭС по Касаи	15 (32)	32 (68)	$p = 0,04^*$
	Не проводилась ПЭС по Касаи	2 (5,6)	34 (94,4)	

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

Таким образом, через 1 месяц после трансплантации печени дети без паллиативного этапа демонстрировали лучшие темпы восстановления, чем дети, прошедшие ПЭС по Касаи.

Скачок психомоторного развития происходил между первым и третьим месяцем после трансплантации. В домашних условиях активно шло восстановление мышечной массы, мышечной силы и набор моторных навыков. Быстрый темп набора моторных навыков мы видели на амбулаторном визите через 3 месяца после трансплантации. 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. Разница между группами была статистически незначима ( $p = 0,11$ ).

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 в первую очередь в предречевом и социальном развитии. 38,3% детей, прошедших паллиативный этап ПЭС по Касаи, через полгода после трансплантации имели задержку развития против 11,1% детей без ПЭС по Касаи ( $p = 0,02$ ). На рисунке 3 представлена динамика развития детей через 6 месяцев после трансплантации печени в подгруппах.



**Рисунок 3 - Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии через 6 месяцев после трансплантации печени в подгруппах (ПЭС - портэнтеростомия)**

Нами был проведён анализ наличия задержки развития детей через 6 месяцев после трансплантации печени в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. В таблице 7 приведены анализируемые данные.

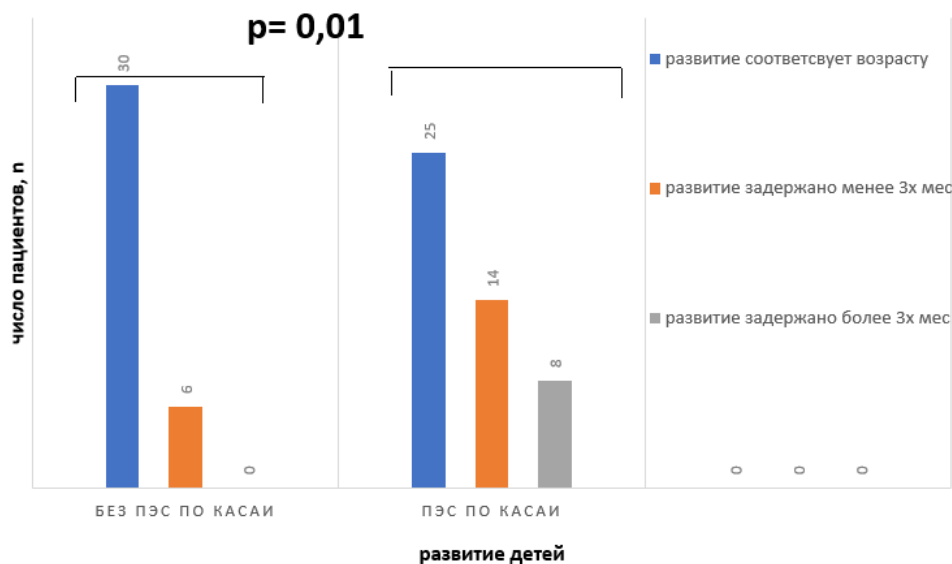
**Таблица 7 – Анализ наличия задержки развития через 6 месяцев после трансплантации печени в зависимости от проведения паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи**

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

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

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 дети из подгруппы прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи, демонстрировали задержку развития в 47% случаев против 16,7% у детей подгруппы без ПЭС по Касаи ( $p=0,01$ ). Рисунок 9 иллюстрирует разницу между развитием детей в подгруппах.



**Рисунок 9 - Уровни развития детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии через 12 месяцев после трансплантации печени в подгруппах (ПЭС – портоэнтеростомия)**

Нами был проведён анализ наличия задержки развития детей через 12 месяцев после трансплантации печени в зависимости от проведения ПЭС по Касаи. В таблице 8 приведены анализируемые данные.



**Таблица 8 – 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 (46,8)	25 (53,2)	<i>p = 0,01*</i>
	Не проводилась ПЭС по Касаи	6 (16,7)	30 (83,3)	

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

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).

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. Данные представлены в таблице 9.

**Таблица 9 - 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>
М-СНАТ (R) < 2б Задержка речи, n (%)	1 (2,8)	12 (25,5)	<i>p = 0,04</i>
Задержка развития более 3 месяцев, n (%)	0	8 (17)	<i>p = 0,008</i>
М-СНАТ (R) = 3-7б или М-СНАТ (R) > 8 б Задержка речи, n (%)	0	5 (10,6)	<i>p = 0,04</i>

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

Разница в подгруппах в отношении среднего и высокого риска РАС была статистически значимой,  $p=0,04$ .

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 ( $p=0,04$ ).

**Оценка антропометрических и биохимических параметров  
в подгруппах детей после трансплантации печени**

В ходе исследования выявлена связь дооперационных биохимических показателей, связанных с дальнейшим развитием детей-реципиентов донорской печени. Повышенный уровень АЛТ 214,9 [151,1-309,9] Ед/л до трансплантации печени был связан 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 была связана 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).

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

По результатам опроса школьной успеваемости среди детей дополнительной группы ( $n=48$ ) выявлено 8,3% детей, которым потребовалась адаптированная учебная программа в школе, предполагающая увеличение времени на выполнение учебных задач, отличную от массовой школы систему оценивания учебных результатов. Все эти дети прошли трансплантацию печени вторым этапом после паллиативной портоэнтеростомии по Касаи.

87,5 % детей обучаются по программе массовой школы. 72,9% детей посещают школу очно наравне с другими детьми. 66,7% детей были «хорошистами», т.е. их средний балл по итогам 2019-2020 учебного года был в интервале 3,5 – 4,4. 70,8% детей посещали очные кружки и секции во внешкольное время. Из них 2 ребёнка посещали одновременно 5 секций, 1 ребёнок – 4 секции, 4 детей – 3 секции, 10 детей – 2 секции, остальные 17 детей посещали одну внешкольную секцию. Выбор направления внешкольного образования отражён в таблице 10.

**Таблица 10 - Виды внешкольного образования, посещаемые детьми-реципиентами донорской печени, в 2020-2021 учебном году**

<b>Секция</b>	<b>Число детей, посещающих секцию</b>
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

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.

## 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%), потеря навыка переворота (25-27%), потеря 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, 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). Отставание в развитии детей, перенёсших портоэнтеростомию по Касаи, сохраняется в школьном возрасте. Средний и высокий риск расстройств аутистического спектра у детей, перенёсших 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**1. 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**

**2. Острые симптоматические судорожные приступы в раннем послеоперационном периоде трансплантации печени, почки / О.М. Цирульникова, А.В.Сыркина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 158-166.**

**3. 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.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ЖКК – желудочно-кишечное кровоизлияние

МКБ – международная классификация болезней

МНО – международное нормализованное отношение

ОТПП – ортотопическая трансплантация печени

ПЭС – портоэнтеростомия

РАС – расстройства аутистического спектра

ЩФ – щелочная фосфатаза

IQ – коэффициент интеллекта

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

PELD – (англ., Pediatric End-Stage Liver Disease). Шкала оценки терминальной стадии заболевания печени у детей