

На правах рукописи

ЕВЛЮХИНА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном
научном учреждении «Научный центр здоровья детей»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук **Волынец Галина Васильевна**

Научный консультант:

Доктор медицинских наук **Филин Андрей Валерьевич**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, заведующая
отделением гастроэнтерологии и
нарушений обмена веществ
ФГБУ «Приволжский федеральный
медицинский исследовательский центр»
Минздрава России

Лаврова Алла Евгеньевна

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой педиатрии с
инфекционными болезнями у детей
факультета дополнительного
профессионального образования
ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И.Пирогова»
Минздрава России

Харитоновна Любовь Алексеевна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Защита диссертации состоится «23» июня 2015 г. в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» по
адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»
по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. и на сайте
<http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан «__»_____2015г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.В.Винярская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Хронические болезни печени (ХБП) в детском возрасте характеризуются прогрессирующим течением, нередким исходом в цирроз печени (ЦП) и инвалидизацией больных (Шерлок Ш., Дули Д., 1999; Ющук Н.Д. и др., 2002; Павлов Ч.С., 2006). По данным государственной статистики, общая заболеваемость болезнями печени детского населения в возрасте 0-14 лет в Российской Федерации на 2013г составила 44,1, а детей в возрасте 15-17 лет – 65,5 на 100000 населения. Смертность детского населения от болезней печени в Российской Федерации 2008-2009 гг. составляла 0,2 на 100000 населения соответствующего возраста (Потапов А.С. и др., 2011).

ЦП подразделяется на компенсированный и декомпенсированный (Шерлок Ш., Дули Д., 1999). У детей с декомпенсированным ЦП основным методом улучшения прогноза заболевания является ортотопическая трансплантация печени (ОТП) (Sieders E., 2000; Kelly D.A., 2002; Готье С.В. и др., 2014; Busuttill R.W. et al., 2015). Однако после трансплантации печени, как и после трансплантации других органов, пациент вынужден пожизненно получать иммуносупрессивную терапию (Шифф Ю.Р. и др., 2012; Kelly D.A. et al., 2013; Squires R.H. et al., 2014), что ограничивает его жизнедеятельность, снижает качество жизни. Поэтому актуален вопрос о сроках проведения трансплантации печени у детей.

Первая интегральная шкала оценки тяжести ЦП - шкала Child-Trucotte-Pugh (СТР), которая включает как показатели, имеющие строгие числовые значения, так и показатели, выраженность которых сложно оценить объективно и стандартизировано (энцефалопатия и асцит), была предложена еще в 1973 году и используется до настоящего времени. По этой шкале можно оценить синтетическую (уровень сывороточного альбумина и протромбиновое время) и детоксикационную (уровень билирубина, выраженность энцефалопатии) функции печени, а также синдром портальной гипертензии (выраженность асцита) (Child C.G. et al., 1964; Dehghani S.M. et al., 2007). В 2000 и 2002 гг. были предложены современные шкалы MELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), которые позволяют проводить более тонкую градацию тяжести ЦП у детей (балльную, в сравнении с определением классов по СТР) и валидизированы для использования у детей (шкала PELD используется у детей от рождения до 12 лет, шкала MELD - у детей старше 12 лет и взрослых) (Malinchoc M. et al., 2000; Kamath P.S. et al., 2001; Wiesner R.H. et al., 2001; Шифф Ю.Р. и др., 2012). В этих шкалах при расчетах используются только объективные стандартизированные показатели (уровень сывороточного билирубина, альбумина, значение международного нормализованного отношения, протромбинового времени), возраст

пациента, наличие задержки физического развития ребенка, учитывается наличие декомпенсации функции почек и необходимость гемодиализа (Freeman R.V. et al., 2005; Rajanayagam J. et al., 2013). Однако шкалы MELD и PELD не отражают степень нарушения структуры и функции печени и выраженность портальной гипертензии на том или ином этапе развития заболевания и используются лишь для прогнозирования выживаемости пациента (равное 20 баллам и более – плохой прогноз трехмесячной выживаемости, менее 20 баллов – хороший прогноз трехмесячной выживаемости) с целью определения срочности проведения трансплантации печени. Поэтому актуальным является разработка способов оценки степени нарушения структуры и функции печени на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), 2001. Создание системы определения структурно-функциональных нарушений позволит объективно оценивать тяжесть поражения печени, в том числе в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии, а также служить критерием принятия решения о необходимости и срочности проведения трансплантации печени.

Цель исследования: разработка способа определения степени нарушения структуры и функции печени для объективной оценки выраженности поражения органа, контроля их изменений в динамике и определения показаний к трансплантации печени при хронических формах ее патологии у детей.

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

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

Практическая значимость

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

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2013 г.), XIV Съезде научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) с международным участием «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в XXI веке» (Санкт-Петербург, 11-12 марта 2014 г.), 16-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2014» (Санкт-Петербург, 19-21 мая 2014 г.), сессии «Современная детская гастроэнтерология: от фундаментальных исследований к практическому

применению» (Нижний Новгород, 19-21 июня 2014 г.), Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 3-5 октября 2014 г.), XI Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 17-18 ноября 2014 г.), XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 13-15 февраля 2015 г.).

За работу «Определение структурно-функциональных нарушений печени при ее хронической патологии у детей» на конкурсе молодых ученых в рамках XVIII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 13-15 февраля 2015 г.) присуждено 2 место.

Результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», отделения пересадки печени ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Краевого детского гепатологического - гастроэнтерологического центра Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, используются в учебной программе на кафедре поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава РФ.

Патенты и изобретения:

Приоритетная справка на патент Российской Федерации № 2014121508 Российская Федерация. Способ определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей / Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Ким Э.Ф., Филин А.В., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Сенякович В.М., Ильин А.Г., Конова С.Р., Пахомовская Н.Л., Варичкина М.А., Скворцова Т.А.; заявитель ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заявл. 28.05.2014.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах, включая 31 таблицу и 22 рисунка. Состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, 3 глав собственных

исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 168 источников, из них 53 отечественных и 115 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

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

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

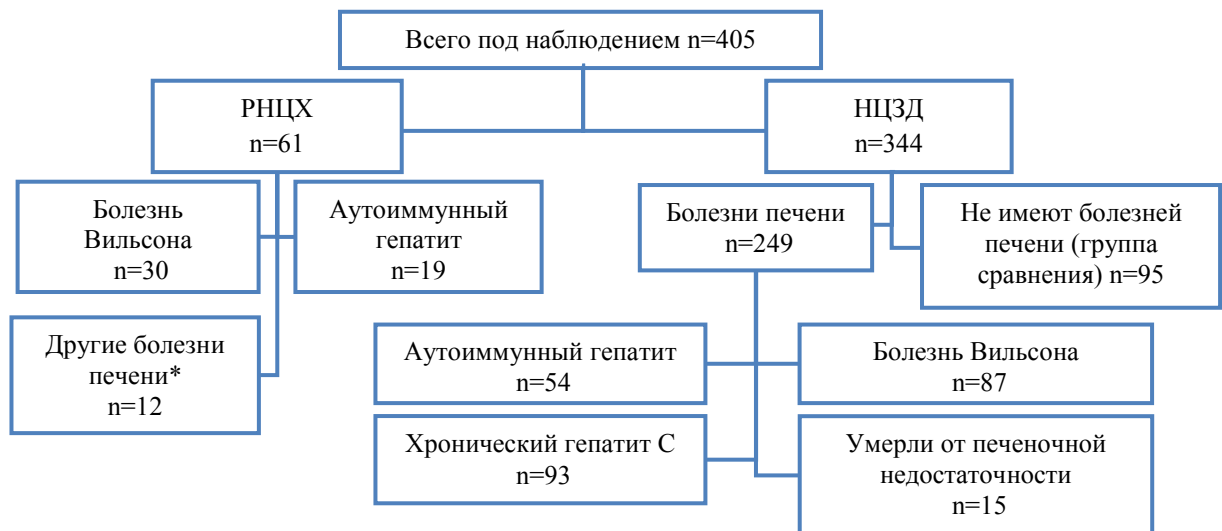


Рисунок 1 – Распределение детей в зависимости от места наблюдения.

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

Из них в ФГБНУ НЦЗД наблюдалось 344 ребенка: 249 детей с различными ХБП (средний возраст $10,2 \pm 4,3$ лет), среди которых 15 детей (средний возраст $5,4 \pm 3,9$ лет), умерших от печеночной недостаточности (архивные данные), и 95 детей (средний возраст

10,6±4,5 лет), у которых по результатам клинко-диагностических методов исследования данных за патологию печени выявлено не было: 42 мальчика (44,2%), 53 девочки (55,8%) (группа сравнения). В ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского наблюдался 61 ребенок (средний возраст 12,7±3,9 лет) в период с марта 2005 г. по сентябрь 2014 г.: 25 мальчиков (41,0%), 36 девочек (59,0%). У 59 детей (96,7%) был выявлен ЦП в исходе различных заболеваний печени, у 2 детей (3,3%) ЦП выявлен не был. Всем детям этой группы была проведена трансплантация печени.

При разработке балльной системы определения степени нарушения функции печени, результаты биохимических исследований крови 15 пациентов, умерших от печеночной недостаточности, расценивались как показатели, характеризующие «абсолютное нарушение» функции печени. Результаты биохимических исследований крови 95 детей группы сравнения расценивались как показатели, характеризующие «отсутствие нарушений» функции печени. Показатели, составляющие половину уровня «абсолютных нарушений», расценивались как «умеренные нарушения» (МКФ), располагающиеся в диапазоне между показателями, характеризующими «умеренные нарушения» и «абсолютные нарушения», расценивались как «тяжелые нарушения», а в диапазоне между показателями, характеризующими «отсутствие нарушений» и «умеренные нарушения», - как «незначительные нарушения».

Для разработки балльной системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии проведен многофакторный анализ показателей 295 детей с различными ХБП, наблюдавшихся в ФГБНУ НЦЗД и ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского, в том числе дети, которым была проведена трансплантация печени (n=61). Результаты исследований детей, умерших от печеночной недостаточности, не брались в разработку системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии в связи с недостаточным количеством совокупных данных инструментальных методов исследования. Как показатели, характеризующие «абсолютные нарушения» структуры печени и выраженности портальной гипертензии, были взяты результаты исследований 26 больных, выделенных из 61 пациента, которым была проведена трансплантация печени (средний возраст 13,2±2,2 лет) - 11 мальчиков (42,3%) и 15 девочек (57,7%). Степень нарушения функции печени у детей этой группы, определяемая в соответствии с разработанной балльной системой, составляла 50% или более (58,0±4,2%), что, согласно МКФ, является тяжелым нарушением функции органа, а в соответствии с международными шкалами MELD и PELD, количество баллов у них было 20 и более, что свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе выживаемости в течение трех месяцев. Учитывая необходимость срочной трансплантации печени, показатели инструментальных

методов исследования этих пациентов расценивались как «абсолютные нарушения» и оценивались в «0» баллов.

Биохимическое исследование крови проводилось в централизованной клиничко-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Е.Л.Семикина) НИИ Педиатрии ФГБНУ НЦЗД и в лаборатории клинической биохимии (руководитель – д.м.н. Ю.В.Михайлов) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского.

Непрямая ультразвуковая фиброэластометрия печени проводилась 124 пациентам на аппарате Fibroscan 502 (Echosens SA, Франция) с использованием датчика Small2 в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой (руководитель – проф., д.м.н. А.С.Потапов) НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД. Показатели эластичности печени (кПа) сопоставлены в соответствии с международными рекомендациями со стадиями фиброза по Metavir (Sandrin L., 2003).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполнено 390 пациентам в отделении ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., проф. И.В.Дворяковский) ФГБНУ НЦЗД и в лаборатории ультразвуковой диагностики (руководитель – д.м.н., проф. Ю.Р.Камалов) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского. Оценка размеров печени, селезенки, диаметра ствола воротной и селезеночной вен проводилась по методике, разработанной в отделении ультразвукового исследования ФГБНУ НЦЗД в соответствии с ростом ребенка (Дворяковский И.В., 2009).

Пункционная биопсия печени проводилась в отделении общей хирургии (руководитель - д.м.н., проф., Д.А.Морозов) НИИ детской хирургии (директор – д.м.н., проф., Д.А.Морозов) ФГБНУ НЦЗД врачом-хирургом – д.м.н., проф. В.М.Сеняковичем. Морфологическое исследование биоптатов печени проводилось на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии №2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова (руководитель - д.м.н., проф. Е.Л.Туманова). Для оценки индекса гистологической активности (ИГА) использовался полуколичественный индекс Knodell (Knodell R.G., 1981). Оценка стадии фиброза при морфологическом исследовании биоптатов печени проводилась по методу R.G.Knodell в модификации V.Desmet и соавт.

Наличие варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) и степень его выраженности оценивались 385 пациентам при проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) на базе отделения эндоскопических и морфологических исследований (руководитель - д.м.н. М.М.Лохматов) Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф., Л.С.Намазова-Баранова) ФГБНУ НЦЗД и в отделении эндоскопии (руководитель - д.м.н. М.В.Хрусталева)

ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского. Оценка степени ВРВП и желудка проводилась согласно классификации А.А.Шаврова (Шавров А.А., 1998).

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

Статистический анализ выполнен в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS 16 (SPSS Inc., США). Количественные переменные описывались числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), медианой (Me), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами. Для первоначального анализа количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, критерия Лиллиефорса и теста Шапиро-Вилка. Для сравнения нормально распределенных количественных данных использован t-критерий Стьюдента. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод - критерий Манна-Уитни. При анализе качественных переменных достоверность различий в частоте встречаемости того или иного признака в сравниваемых группах оценивали по критерию хи-квадрат (χ^2). Для анализа связи между признаками применяли метод корреляции Пирсона (R), однофакторный/многофакторный дисперсионный анализ, метод линейной регрессии. Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5-0,7- умеренная, 0,7-0,9- сильная. Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha=0,05$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$. Анализ диагностической значимости для проведения трансплантации печени системы определения степени нарушения функции печени и системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей, а также оценку уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC-кривых. Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой (AUC). Анализ длительности наблюдения за пациентами до момента проведения трансплантации печени оценивали методом Каплана-Мейера.

Протоколы исследования были одобрены независимым Локальным этическим комитетом и ученым советом ФГБНУ НЦЗД. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке степени нарушения функции печени были выделены биохимические показатели, отражающие роль печени в обмене белков, жиров и углеводов: АЛТ, АСТ, мочевины, аммиак, альбумин, церулоплазмин, трансферрин, фибриноген, протромбин по Квику, холестерин, билирубин, глюкоза, лактат, учитывался коэффициент де Ритиса.

Заболевания печени могут сопровождаться различными вариантами изменений биохимических показателей, используемых при оценке степени нарушения функции печени в обмене белков, жиров и углеводов, влияние сочетанности изменений которых нередко трудно учесть. С этой целью в качестве вспомогательного инструмента была разработана балльная система определения степени нарушения функции печени. При этом уровень каждого биохимического показателя, соответствующий «отсутствию нарушений», оценивается в «4» балла, «незначительным нарушениям» - в «3» балла, «умеренно выраженным нарушениям» - в «2» балла, «тяжелым нарушениям» - в «1» балл, «абсолютным нарушениям» - в «0» баллов. Сумма баллов, набранных при оценке биохимических показателей, служит оценкой степени нарушения функции печени. При отсутствии нарушений суммарное количество набранных баллов равно 54-56, при незначительных нарушениях - 43-53 балла, при умеренных нарушениях - 29-42 балла, при тяжелых нарушениях - 3-28 баллов, при абсолютных нарушениях - 0-2 балла (таблица 1).

Анализ данных историй болезней 15 пациентов, умерших вследствие печеночной недостаточности, показал, что функция печени у них была снижена на $75,0 \pm 6,3\%$ (минимально нарушена на 65,0%, максимально нарушена на 82,9%) ($p < 0,001$ в сравнении с пациентами, которым была проведена плановая трансплантация печени), что может свидетельствовать о том, что снижение функции печени на 65,0% и более является жизнеугрожающим и может служить критерием показаний к проведению срочной трансплантации печени у детей (рисунок 2).

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

Таблица 1 - Балльная система оценки степени нарушения функции печени у детей

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

Примечание. Суммарная цифра баллов служит оценкой степени выраженности нарушений функции печени: отсутствие нарушений функции печени (снижение функции на 0-4%) – 54-56 баллов, незначительные нарушения функции печени (снижение функции на 5-24%) – 43-53 баллов, умеренные нарушения функции печени (снижение функции на 25-49%) – 29-42 баллов, тяжёлые нарушения функции печени (снижение функции на 50-95%) – 3-28 баллов, абсолютные нарушения функции печени (снижение функции на 96-100%) – 0-2 балла.

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

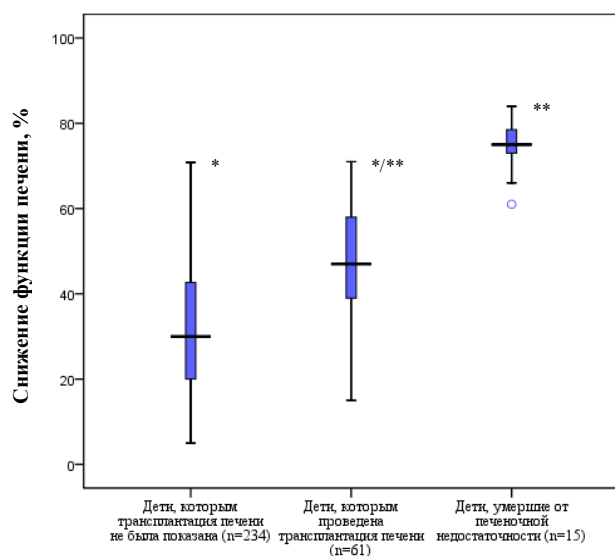


Рисунок 2 - Снижение функции печени у детей с ее хроническими болезнями.
* - $p < 0,001$, ** - $p < 0,001$.

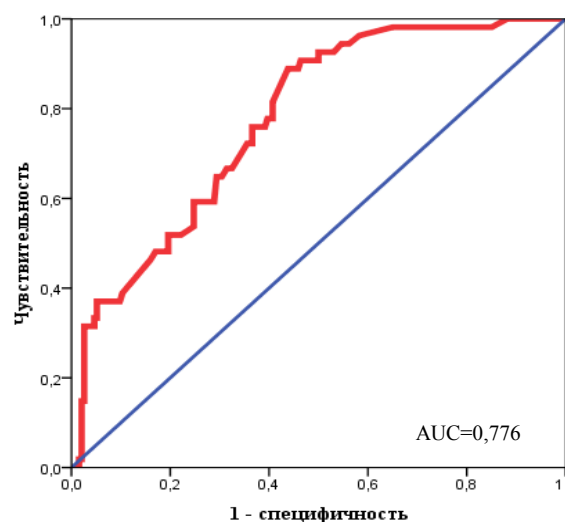


Рисунок 3 - Диагностическая значимость балльной системы оценки степени нарушения функции печени при определении показаний к проведению трансплантации печени у детей (ROC-анализ).

С помощью разработанной балльной системы определения степени нарушения функции печени был проведен анализ нарушений функции печени у детей с аутоиммунным гепатитом (АИГ), болезнью Вильсона (БВ) и хроническим гепатитом С (ХГС), а также динамики их изменений на фоне терапии (таблица 2-4).

Таблица 2 - Динамика выраженности нарушений функции печени у детей с аутоиммунным гепатитом на фоне терапии

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

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

Таблица 3 - Динамика выраженности нарушений функции печени у детей с болезнью Вильсона на фоне терапии

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

Примечание. ¹ - $p = 0,041$, ² - $p < 0,001$, ³ - $p < 0,001$, ⁴ - $p < 0,001$, ⁵ - $p < 0,001$.

Таблица 4 - Динамика выраженности нарушений функции печени у детей с хроническим гепатитом С на фоне терапии

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

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

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

На основании многофакторного анализа, учитывающего уровень корреляционных связей, выделены 10 показателей, отражающих степень нарушения структуры печени (оценка по шкале Metavir при фиброэластометрии, оценка по шкале Desmet при морфологическом исследовании печени) и выраженность портальной гипертензии (диаметр стволов воротной и селезеночной вен, длина селезенки, реканализация пупочной вены, ВРВП, асцит, гидроторакс, гидроторакс). При этом каждый из выделенных показателей при статистической обработке результатов исследований при отсутствии его нарушений оценивался в «4» балла, при незначительных нарушениях – в «3» балла, при умеренно выраженных нарушениях – в «2» балла, при тяжелых нарушениях – в «1» балл, при абсолютных нарушениях – в «0» баллов. Суммарная цифра баллов служит оценкой степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии: при отсутствии нарушений суммарное количество набранных баллов равно 38-40, при незначительных нарушениях - 30-37 баллов, при умеренных нарушениях - 20-29 баллов, при тяжелых нарушениях - 3-19 баллов, при абсолютных нарушениях - 0-2 балла (таблица 5).

На основании разработанной балльной системы был проведен анализ данных исследований 26 детей, у которых MELD и PELD составило 20 баллов и более, а функция печени была снижена на 50% и более. Установлено, что структура печени и выраженность портальной гипертензии у них была нарушена на 43,8±15,1% (минимально нарушена на 22,5%, максимально нарушена на 60,0%). Следовательно, учитывая максимальное

Таблица 5 - Балльная система оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии

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

Примечание. Суммарная цифра баллов служит оценкой степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии: отсутствие нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 0-4%) – 38-40 баллов, незначительные нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 5-24%) – 30-37 баллов, умеренные нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 25-49%) – 20-29 баллов, тяжелые нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 50-95%) – 3-19 баллов, абсолютные нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии (нарушение структуры на 96-100%) – 0-2 балла.

отклонение показателя при условии срочности проведения трансплантации печени у детей согласно шкалам MELD и PELD, нарушение структуры на 60,0% и более можно считать критерием проведения срочной трансплантации печени у детей.

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

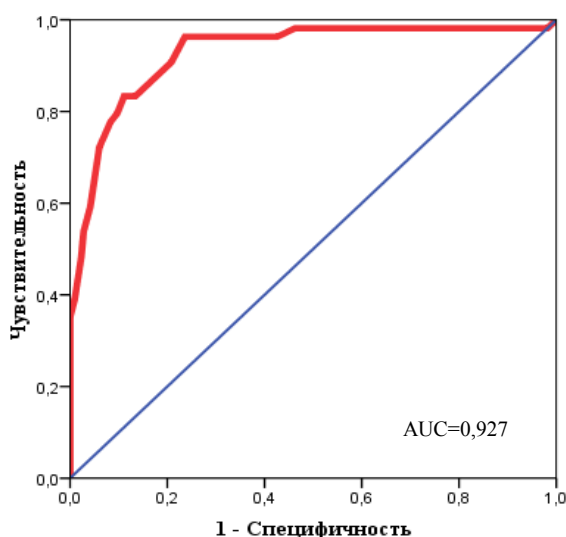


Рисунок 4 - Диагностическая значимость балльной системы оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии в определении показаний к проведению трансплантации печени у детей (ROC-анализ).

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

С помощью разработанной балльной системы был проведен анализ степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с АИГ, БВ и ХГС, а также динамики их изменений на фоне терапии (таблица 6-8).

Таблица 6 - Динамика нарушений структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с аутоиммунным гепатитом

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

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

Таблица 7 - Динамика нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с болезнью Вильсона

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

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

Таблица 8 - Динамика нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с хроническим гепатитом С

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

Примечание. ^{*} - p<0,001.

По данным морфологического исследования ткани печени проведена в сравнительном аспекте оценка выраженности ИГА по Knodell при АИГ, БВ и ХГС (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика гистологической активности в зависимости от этиологии хронических болезней печени

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

Примечание: ¹ - p<0,001, ² - p<0,001, ³ - p=0,006, ⁴ - p<0,001.

Установлено, что в среднем ИГА был достоверно выше при АИГ (8,5±4,2 балла), чем при ХГС (3,1±2,1 балла; $p<0,001$ в сравнении с АИГ) и БВ (4,1±2,7 балла; $p<0,001$ в сравнении с АИГ). При этом у детей с АИГ, не получавших иммуносупрессивную терапию на момент проведения биопсии печени, ИГА составлял 10,7±4,3 балла, а у детей, получавших иммуносупрессивную терапию более 2-х недель был достоверно ниже и составлял 6,9±3,4 балла ($p=0,031$).

Фиброз печени был более выражен при АИГ, чем при ХГС ($p<0,001$) и БВ ($p<0,001$) (таблица 10). Минимальный фиброз печени или его отсутствие чаще обнаруживались при ХГС в сравнении с БВ (26,7% случаев, $p<0,001$) и АИГ (7,5% случаев, $p<0,001$) и составлял 60,5% наблюдений. Выраженный фиброз и ЦП чаще встречался при АИГ в сравнении с БВ (40,0% случаев, $p=0,005$) и ХГС (8,2% случаев, $p<0,001$) и составлял 72,5% наблюдений.

Таблица 10 - Частота встречаемости различной стадии фиброза и цирроза печени у детей с хроническими болезнями печени

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

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

Сравнительный анализ данных морфологического исследования ткани печени и степени нарушения ее функции показал, что нарушения функции печени более выражены при фиброзе F3-F4 по шкале Desmet по сравнению с фиброзом F0-F1 ($p=0,033$) (рисунок 5).

Корреляционный анализ степени нарушения функции печени и ее морфологических изменений при ХБП установил значимую взаимосвязь со стадией фиброза по Desmet ($R=0,561$, $p<0,001$) и слабую взаимосвязь с ИГА ($R=0,320$, $p<0,001$). Корреляционный анализ нарушения функции и нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей с ХБП показал, что имеется средняя взаимосвязь между этими показателями ($R=0,542$, $p<0,001$).

Статистический анализ данных позволил заключить, что степень нарушения функции печени находится в прямой зависимости от степени нарушения ее структуры и выраженности портальной гипертензии. Установлено, что наиболее значимо на нарушение

функции печени влияют выраженность фиброза и степень гистологической активности по данным морфологического исследования.

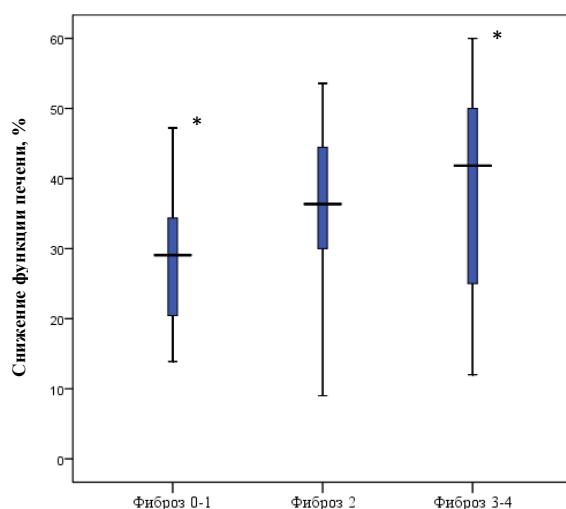


Рисунок 5 - Нарушение функции печени у детей с различными заболеваниями в зависимости от стадии фиброза по данным морфологического исследования. * - $p=0,033$.

Сопоставление данных фиброэластометрии с данными морфологического исследования ткани печени показало, что фиброзу печени F0 по шкале Desmet соответствуют показатели $7,2 \pm 1,7$ kPa (F0-F2) по шкале Metavir, фиброзу F1 по шкале Desmet - $5,8 \pm 1,8$ kPa (F0-F2) по шкале Metavir, фиброзу F2 по шкале Desmet - $6,1 \pm 2,6$ kPa (F0-F2) по шкале Metavir. Фиброзу F3 по шкале Desmet соответствуют показатели $12,5 \pm 4,0$ kPa (F2-F4) по шкале Metavir ($p < 0,001$ в сравнении с выраженностью фиброза по данным фиброэластометрии печени при F2 по шкале Desmet), фиброзу F4 по шкале Desmet - $18,5 \pm 6,2$ kPa (F3-F4) по шкале Metavir ($p = 0,005$ в сравнении с выраженностью фиброза по данным фиброэластометрии печени при F3 по шкале Desmet). Таким образом, показатели фиброэластометрии, свидетельствующие о наличии фиброза печени F3 и F4, соответствуют данным морфологического исследования. Показатели, свидетельствующие об отсутствии фиброза, минимальной или умеренной выраженности фиброза печени (F0-F2), полученные при фиброэластометрии, не всегда соответствуют данным морфологического исследования ткани печени.

Из 295 детей с различными ХБП было выделено 38 пациентов (средний возраст $12,5 \pm 3,5$ лет) с ЦП в исходе БВ ($n=24$), АИГ ($n=9$) и криптогенного гепатита ($n=5$): 19 мальчиков и 19 девочек, у которых на момент первой госпитализации снижение функции и нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии составляли 40% и более, что, в соответствии с разработанными балльными системами, являлось показанием к проведению трансплантации печени (11 пациентов - 28,9% - к срочной трансплантации, 27

больных - 71,1% – к плановой трансплантации печени). Проведен сравнительный анализ динамики изменений функции, структуры печени и выраженности портальной гипертензии на фоне терапии у детей этой группы (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика нарушения структуры и функции печени пациентов, у которых на момент первой госпитализации они были снижены на 40,0% и более

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

Примечание: * - $p=0,011$, ** - $p<0,001$

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

Из представленных данных следует, что стойкое нарушение структуры и функции печени более 40% требует рассмотрения вопроса о проведении ОТП у детей. На фоне лечения наиболее значимое улучшение функции и структуры печени происходит в течение первых 6 месяцев от начала патогенетической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Степень нарушения функции печени определяется с помощью балльной системы, в которой по пятибалльной шкале оцениваются 14 биохимических показателей, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов (альбумин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, коэффициент де Ритиса, общий билирубин, холестерин, глюкоза, лактат, аммиак, мочевины, трансферрин, церулоплазмин, протромбин по Квику, фибриноген) с последующим суммированием баллов и определением степени их уменьшения в процентах.
2. Степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии определяются с помощью балльной системы, в которой по пятибалльной шкале оцениваются 10 показателей (оценка выраженности фиброза при фиброэластометрии и при морфологическом исследовании печени, диаметр ствола воротной вены, диаметр ствола селезеночной вены, длина селезенки, наличие реканализации пупочной вены,

асцита, гидроперикарда, гидроторакса, степень варикозного расширения вен пищевода) с последующим суммированием баллов и определением степени их уменьшения в процентах.

3. Степень нарушения функции печени зависит от выраженности фиброза или цирроза, дегенеративных и воспалительных процессов: чем больше выражен фиброз и степень гистологической активности, тем более значительно страдает функция печени.
4. Решение о необходимости трансплантации печени при хронических ее болезнях у детей должно приниматься не ранее, чем через 6 месяцев от начала патогенетической терапии. Показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкие нарушения ее структуры на 40% и более и стойкие нарушения функции на 40% и более.
5. Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии на 60% и более и нарушение функции печени на 65% и более расцениваются как жизнеугрожающие и требуют проведения срочной трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

- a. выраженность фиброза печени и цирроз при проведении фиброэластометрии и морфологическом исследовании ткани печени с оценкой каждого показателя по пятибалльной шкале: от «4» баллов при отсутствии фиброза печени до «0» баллов при циррозе печени;
- b. увеличение диаметра ствола воротной вены, диаметра ствола селезеночной вены, длины селезенки в процентах от максимально допустимой нормы по данным ультразвукового исследования; степень варикозного расширения вен пищевода при проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии с оценкой каждого показателя по пятибалльной шкале.
- c. наличие реканализации пупочной вены, асцита, гидроторакса, гидроторакса при ультразвуковом исследовании оценивается в «0» баллов, а их отсутствие – в «4» балла.

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

3. Балльные системы определения степени нарушения функции и степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии должны использоваться при решении вопроса о необходимости и сроках проведения трансплантации печени при хронических ее болезнях у детей. При этом плановая трансплантация печени должна проводиться не ранее чем через 6 месяцев от начала патогенетической терапии при стойком снижении ее функции на 40% и более и нарушении структуры и выраженности портальной гипертензии на 40% и более. Нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии на 60% и более, и нарушения функции печени на 65% и более расцениваются как жизнеугрожающие и являются показанием к срочной трансплантации печени у детей.

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Евлюхина Н.Н., Волынец Г.В., Четкина Т.С. Степень нарушения функции печени при болезни Вильсона у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: Материалы Восемнадцатого Российского конгресса «Гепатология сегодня». - Москва. - 2013. - Т. 23. - №1. - С. 54.
2. Evlyukhina N., Volynets G. Determination of the level of liver dysfunction in children // The 6th Europaediatrics Conference. Glasgow. - 2013. - P. 107.
3. Evlyukhina N., Volynets G., Chetkina T. Dynamics of liver dysfunction in Wilson's disease in children // The 6th Europaediatrics Conference. - Glasgow. - 2013. - P. 109.
4. Chetkina T., Potapov A., Varichkina M., Evlyukhina N., Pakhomovskaya N., Volynec G., Rovenskaya Y., Tumanova E., Senyakovich V. Diagnosis of ultrasonic elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis in children with chronic liver diseases // The 6th Latvian Gastroenterology Congress with International participation. - Riga. - 2013. - P. 25.
5. Evlyukhina N., Volynets G., Pakhomovskaya N., Chetkina T. Dynamics of liver dysfunction in autoimmune hepatitis // The 6th Latvian Gastroenterology Congress with International participation. - Riga. - 2013. - P. 37.
6. Евлюхина Н.Н., Волынец Г.В., Пахомовская Н.Л., Четкина Т.С. Нарушение функции печени при болезни Вильсона и аутоиммунном гепатите у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 10-го Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России. - Санкт-Петербург. - 2013. - С. 5.
7. **Волынец Г.В., Потапов А.С., Полякова С.И., Александров А.Е., Сенякович В.М., Сурков А.Н., Четкина Т.С., Евлюхина Н.Н., Скворцова Т.А. Определение степени нарушения функции печени у детей // Вопросы современной педиатрии. - 2013. - т. 12. - №4. - С. 47-51.**
8. Евлюхина Н.Н., Волынец Г.В., Филин А.В., Пахомовская Н.Л. Динамика степени нарушения функции печени при болезни Вильсона и аутоиммунном гепатите у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: Материалы девятнадцатого Российского конгресса «Гепатология сегодня». - Москва. - 2014. - Т.24. - №1. - С. 63.
9. Pakhomovskaya N., Potapov A., Volynec G., Chetkina T., Varichkina M., Evlyukhina N., Anushenko A. / Clinical features of primary sclerosing cholangitis in children // International Liver Congress. - London. - 2014. - P. 25.
10. Евлюхина Н.Н., Волынец Г.В., Пахомовская Н.Л. Динамика нарушения функции печени при аутоиммунном гепатите у детей // Сборник материалов XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». - Москва. - 2014. - С. 109.
11. Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Филин А.В., Пахомовская Н.Л. Динамика степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 11 Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии - Санкт-Петербург. - 2014. - №3(4). - С. М3.
12. Евлюхина Н.Н., Волынец Г.В., Филин А.В., Пахомовская Н.Л. Нарушение функции печени при болезни Вильсона и аутоиммунном гепатите у детей // Экспериментальная и

- клиническая гастроэнтерология. Материалы 14 Съезда НОГР - 18-ой Северо-западной научной конференции «Санкт-Петербург - Фармакотерапия-2014» - 8-го Санкт-Петербургского гепатологического конгресса. - 2014. - №2(102). - С. 59а.
13. **Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Филин А.В., Потапов А.С., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Сурков А.Н., Аникин А.В., Зеликович Е.И. Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. - 2014. – №3. - С. 49-60.**
 14. Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Потапов А.С., Туманова Е.Л., Филин А.В., Пахомовская Н.Л. Взаимосвязь степени нарушения функции печени и ее морфологических изменений при аутоиммунном гепатите у детей // Сборник материалов XVIII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». - Москва. - 2015. - С. 421-422.
 15. **Волынец Г.В., Евлюхина Н.Н., Филин А.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Шавров А.А., Дворяковский И.В., Пахомовская Н.Л., Аникин А.В., Зеликович Е.И. Определение степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2015. – №1 (113). - С. 28-35.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИГ - аутоиммунный гепатит
 АЛТ - аланинаминотрансфераза
 АСТ - аспаратаминотрансфераза
 БВ - болезнь Вильсона
 ВРВП - варикозное расширение вен пищевода
 ИГА – индекс гистологической активности
 МКФ - Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья
 ОТП - ортотопическая трансплантация печени
 СТР - шкала Child-Trucotte-Pugh
 УЗИ - ультразвуковое исследование
 ФЭГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия
 ХБП - хронические болезни печени
 ХГС - хронический гепатит С
 ЦП - цирроз печени
 MELD - Model of End-Stage Liver Disease
 PELD - Pediatric End-Stage Liver Disease