



## Цирроз печени у детей и подростков: современные принципы диагностики и лечения

Харитонов Л.А., Григорьев К.И.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

**Для цитирования:** Харитонов Л.А., Григорьев К.И. Цирроз печени у детей и подростков: современные принципы диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(6): 5–16 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-5-16

✉ Для переписки:

**Харитонов**

**Любовь**

**Алексеевна**

luba2k@mail.ru

**Харитонов Любовь Алексеевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО)

**Григорьев Константин Иванович**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей ФДПО

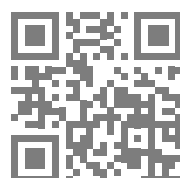
### Резюме

Цирроз печени представляет собой серьезную проблему в детской популяции из-за сложного взаимодействия этиологических факторов, клинических проявлений и ограниченных терапевтических возможностей. Это многогранное состояние, характеризующееся необратимой заменой нормальной ткани печени фиброзной рубцовой тканью, существенно влияет на детскую демографию, требуя тонкого подхода к диагностике, профилактике и лечению. Основными причинами цирроза у детей являются хронический холестаз, метаболические нарушения, присутствующие с рождения, и хронический, прежде всего инфекционный, гепатит. Авторы рассматривают диагностические и дифференциально-диагностические аспекты терминальной стадии заболевания печени у детей. Терапевтическое ведение пациентов с циррозом печени и ОХПН основано на поддержке различных органых функций. Гемодиализ/плазмаферез может служить у некоторых пациентов в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, острая хроническая печеночная недостаточность, фиброз печени, дети, портальная гипертензия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AMZUER



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-238-6-5-16>

## Liver cirrhosis in children and adolescents: modern principles of diagnosis and treatment

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

**For citation:** Kharitonova L.A., Grigoriev K.I. Liver cirrhosis in children and adolescents: modern principles of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(6): 5–16. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-5-16

✉ *Corresponding author:*

**Lyubov A.****Kharitonova**

luba2k@mail.ru

**Lyubov A. Kharitonova**, Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education, doctor of medical sciences, professor; *Scopus Author ID: 7004072783*

**Konstantin I. Grigoriev**, doctor of medical sciences, professor of department of pediatrics with infectious diseases; *Scopus Author ID: 56848239000*

### Summary

Liver cirrhosis is a major problem in the pediatric population due to the complex interaction of etiologic factors, clinical manifestations, and limited therapeutic options. This multifaceted condition, characterized by irreversible replacement of normal liver tissue with fibrous scar tissue, significantly impacts childhood demographics, requiring a sensitive approach to diagnosis, prevention, and treatment. The main causes of cirrhosis in children are chronic cholestasis, metabolic disorders present from birth, and chronic, primarily infectious, hepatitis. The authors consider diagnostic and differential diagnostic aspects of terminal stage liver disease in children. Therapeutic management of patients with liver cirrhosis and acute renal failure is based on supporting various organ functions. Hemodialysis/plasmapheresis may serve as a bridge therapy prior to liver transplantation in some patients.

**Keywords:** liver cirrhosis, acute chronic liver failure, liver fibrosis, children, portal hypertension

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Ц**ирроз печени (ЦП) – хроническое поражение печени, характеризующее замещением паренхимотозной ткани печени на соединительную (фиброз), нарушением всех функций, приводящее к летальному исходу в связи с необратимостью этого процесса. Заболевание соответствует конечной эволюции морфогенеза хронического гепатита, сопровождающегося развитием диффузного воспалительного процесса с высокой фибропластической активностью и фиброзированием печени. Длительно протекающий фиброз и диффузная узелковая трансформация паренхимы печени становятся причиной образования фиброзных септ, соединяющих портальную систему с системой печеночных вен. Цирроз практически всегда опасен для жизни [1]. В случаях неэффективности лечения и прогрессировании заболевания прибегают к трансплантации печени.

Заболевание распространено по всему земному шару. Каждый год фиксируется до 250–400 тыс. смертельных исходов. Отмечается рост почти в 4 раза за последние 2 десятилетия новых случаев ЦП среди детей в медианном возрасте 9 лет, причем наибольший рост наблюдается у детей младше 1 года [2]. Тенденция к росту заболеваемости объясняется тем, что растет количество больных с хроническими заболеваниями печени. Поскольку ЦП на первых стадиях протекает бессимптомно, то

статистика неточна. По факту ЦП у детей у детей встречается относительно редко по сравнению со взрослыми. Однако, зная частоту заболеваний, приводящих к циррозу печени у детей среди которых – больные с билиарной атрезией, дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина (врожденная нехватка ингибитора легочных протеаз), болезнью Вильсона-Коновалова (наследственная медная интоксикация), а также с хроническим вирусным гепатитом (риск цирроза у детей и подростков с положительным HBeAg оценивается в 1–5%, при хроническом гепатите С – 1–2%), то частота ЦП должна быть примерно 1 на 8000–15 000 населения. Существуют географические особенности: высокий уровень ЦП характерен для стран Юго-Восточной Азии и Африки.

Опасность для жизни представляют осложнения ЦП. По данным S.M. Dehghani и соавт., наиболее частыми осложнениями ЦП у детей в Иране являются асцит (44,3%), желудочно-кишечное варикозное кровотечение (16,1%) и печеночная энцефалопатия (12,7%). Чаще всего регистрируется желтуха (67,9%) [3]. У детей с жировой болезнью печени обычно в детстве нет серьезных осложнений, но у 20% из них во взрослом возрасте развивается цирроз печени. В Японии основной причиной ЦП является инфекция вируса гепатита С (HCV), истоки которого тоже восходят к подростковому возрасту.

Этиология и патогенез

Единого этиологического фактора, вызывающего фиброзирование печени и ЦП у детей, нет. Хронические заболевания и иные повреждающие печень факторы, которые могут привести к ЦП у детей и подростков представлены в табл. 1.

У детей раннего возраста ЦП чаще всего обусловлен атрезией желчевыводящих путей и генетико-метаболическими заболеваниями, тогда как у детей более старшего возраста, как правило, он возникает в результате аутоиммунного гепатита (АИГ), болезни Вильсона-Коновалова, дефицита α1-антитрипсина (α1-АТ) и первичного склерозирующего холангита [4]. По данным отечественных авторов доминируют инфекционные агенты (вирусы гепатита В, С, D, G, CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*). Академик Василий Федорович Учайкин и его сотрудники ранее привели довольно убедительные клинические доказательства по участию EBV-инфекции в формировании ЦП у детей [6].

В 2022 году в ряде стран были зарегистрированы случаи тяжелого гепатита у малышей, не связанные с типичными вирусами. Всплеск совпал с ростом случаев COVID-19, приписываемых к варианту Омикрон, что привело к предположению, что ответственность за это новое заболевание у детей несет SARS-CoV-2. Более поздние наблюдения указали на аденовирус типа 41, вид F (*Ad-F41*), отдельно или в сочетании с аденоассоциированным вирусом 2, как на вероятную причину ЦП. Около 80% пациентов демонстрировали признаки инфекции *Ad-F41*, что стало основным доказательством. Подобная причина вспышки подчеркивает потенциальную возможность вирусных инфекций вызывать

тяжелые заболевания печени у детей, дополняя наше понимание факторов, которые формируют детский цирроз [7].

*Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз* (PCBX /PFIC) – постоянно растущая группа аутосомно-рецессивных заболеваний печени, вызванных дефектами генов, связанных с секрецией желчи, транспортерами и регуляторами желчных солей и липидов. Выявлены гены, вызывающие заболевание PCBX, в том числе *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *TJP2*, *NR1H4* и *MYO5B* (названные PCBX/PFIC 1–6). Ген *NR1H4* (OMIM \*603,826), расположенный на 12q23.1, кодирует фарнезоидный X-рецептор (FXR), фактор транскрипции, активируемый желчной кислотой (ЖК), и играет важную роль в гомеостазе ЖК. Биаллельные патогенные варианты в *NR1H4* были выявлены у пациентов с холестазом с низкой γ-глутамилтрансферазой и обозначены как PCBX5. Зарегистрировано только 10 пациентов с PCBX5 из шести неродственных семей, обычно с быстро прогрессирующей печеночной недостаточностью, витамин К-независимой коагулопатией, высоким уровнем α-фетопротеина (АФП) и в конечном итоге с необходимостью трансплантации печени (ТП) для спасения их жизни [8].

В основе прогрессирования ЦП лежат гепатоцеллюлярные некрозы и регенерация гепатоцитов – взаиморегулирующие процессы, определяющие ход воспаления и фиброза. Важнейшим участником фиброгенеза являются звездчатые клетки печени (ЗКП), которые играют основную роль не только в синтезе фиброзной ткани, но и в ее разрушении [9]. ЗКП активизируют различные

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

Примечания:  
\* Для некоторых заболеваний возрастное деление носит относительный характер;  
\*\* ДЛКЛ – дефицит лизосомной кислоты липазы  
\*\*\* Стеатозная болезнь печени – международная трактовка понятия неалкогольная жировая болезнь печени [5].

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

Ранний возраст	Дошкольный и школьный возраст
Билиарная непроходимость: Билиарная атрезия Кисты холедоха Желчные камни Стеноз желчных протоков	Аутоиммунные заболевания: Аутоиммунный гепатит Болезнь Вильсона-Коновалова Первичный склерозирующий холангит
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз: Синдром Алажиля Дефицит FIC1 (ATP8B1)/ BSEP (ABCB11)/ MDR3 (ABCB4) Дефекты синтеза желчных кислот	Сосудистые изменения: Синдром Бадда-Киари Веноокклюзионная болезнь Врожденная кардиопатия Хроническая сердечная (правожелудочковая) недостаточность Констриктивный перикардит
Наследственные генетико-метаболические заболевания: Дефицит α-1-антитрипсина Гликогеноз III и IV типа Галактоземия Фруктоземия Тирозинемия I типа Инфантильная форма ДЛКЛ** (болезнь Вольмана)	Митохондриальные гепатопатии Муковисцидоз Поздняя кожная порфирия Гемохроматоз Болезнь накопления эфиров холестерина (одна из форм ДЛКЛ**) Болезнь Кароли (коммуникативная кавернозная эктазия желчевыводящих путей)
Гепатотропные вирусные инфекции Исход хронического вирусного гепатита В /С в сочетании чаще всего с Δ-инфекцией Гепатит Е Неонатальный гепатит Инфекционные поражения печени иной этиологии – CMV- инфекция, токсоплазмоз, EBV-инфекция, <i>Toxoplasma gondii</i>	Другие причины: Стеатозная болезнь печени*** Болезнь Зельвегера (дефицит пероксисом) Лекарственное поражение печени (изониазид, метотрексат, передозировка витамина А, полное парентеральное питание) Наркотики, алкоголь и токсины

медиаторы, выделяемые гепато-, тромбо- и лимфоцитами, синусоидальными эндотелиоцитами. Активированные ЗКП служат главными продуцентами внеклеточных матричных компонентов, таких как коллагены I, III и IV типов, фибронектин и ламинин. Кроме того, ЗКП в центральных зонах ложных долек вследствие развития ишемии способны синтезировать провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы (ММП), которые относятся к цинкзависимым эндопептидазам и обладают антифибротическим действием. Интенсивность и направленность каскада молекулярных реакций с участием всех этих соединений определяют состав и особенности накопления элементов экстрацеллюлярного матрикса.

Фиброзное рубцевание и воспаление нарушают архитектуру и функцию печени. Некроз печеночных клеток при ЦП – эффект непосредственного повреждения гепатоцитов вирусами или токсическими агентами, факторами иммунной и аутоиммунной агрессии. У взрослых это состояние связано с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы.

По данным Рикардо Морено Траспас и соавт., развитие цирротического процесса в печени у детей вызвана потерей гена *FOCAD*. Присутствие *FOCAD* имеет решающее значение для поддержания периода полураспада белков SKIC2 и SKIC3, двух важных компонентов комплекса суперкиллера (SKI). Сообщается о 14 детях из 10 неродственных семей из 7 стран, у которых был выявлен тяжелый неонатальный цирроз с ранним началом, характеризующийся мультисистемным синдромом. Геномное/экзомное секвенирование позволило определить, что детский цирроз с ранним началом связан с дефицитом *FOCAD*. С помощью технологии CRISPR-Cas9 были созданы модели нокаута *FOCAD* in vitro и in vivo у данио-рерио, выявлен ход процессов деградации информационной РНК в печени за счет снижения уровня РНК-хеликазы SKIC2 и ее кофактора SKIC3. По сравнению с другими типами клеток, гепатоциты в значительной степени полагаются на этот механизм. Гепатоциты показали снижение экспрессии альбумина и перепроизводство цитокина CCL2 после нокаута *FOCAD* – ключевой момент в прогрессировании цирроза. Полученные результаты определяют путь терапевтического вмешательства – ингибирование сигнальной оси CCL2/CCR2 [7].

Фиброз печени в настоящее время рассматривается как динамический процесс, который часто может регрессировать после успешного лечения хронических заболеваний печени. Даже избыточная фиброзная ткань цирротической печени иногда может регрессировать с течением времени.

*Острая хроническая печеночная недостаточность* (ОХПН/acute-on-chronic liver failure = ACLF) тесно связана с интенсивным системным воспалением, поддерживаемым циркулирующими

молекулярными паттернами, связанными с патогенными микроорганизмами или повреждением. Как результат тканевой гипоперфузии, прямого иммуноопосредованного повреждения и митохондриальной дисфункции развивается органная недостаточность.

Патологические механизмы, вовлеченные в декомпенсацию и прогрессирование заболевания, а именно портальная гипертензия, нарушение кровообращения, системное воспаление, окислительный стресс, метаболические изменения и митохондриальная дисфункция, в большей или меньшей степени отвечают за прогресс заболевания. Оценка статуса дисбаланса коагуляции у пациентов с ЦП выдвинула гипотезу о том, что за прогрессирование заболевания частично ответственны прокоагулянтные драйверы, в основном за счет образования микротромбов внутри паренхимы печени. Усиливая застой в печени, они способствуют фиброзу печени.

Пациенты с ОХПН имеют неблагоприятный прогноз, связанный и с внепеченочной органной недостаточностью, и быстрым нарастанием тяжести состояния.

Хотя тип провоцирующего фактора не связан со смертностью, имеет значение их количество. Наибольшую роль выполняют доказанные бактериальные инфекции, у взрослых/подростков – тяжелый алкогольный гепатит как по отдельности, так и в сочетании. В совокупности эти факторы составляют почти 96% всех случаев декомпенсации острой и острой на фоне хронической печеночной недостаточности [10].

Цирроз связан с каскадом событий, из которых отдельно выделяют избыточный бактериальный рост кишечника и дисбиоз. Различные профили микробиоты могут влиять на скорость декомпенсации и, таким образом, на исход у этих пациентов. Бактериальные токсины, попадающие в портальный или системный кровоток, могут напрямую вызывать гибель гепатоцитов, в то время как нарушения микробиоты кишечника дискредитируют барьерную функцию кишечника и увеличивает бактериальную транслокацию, что приводит к инфекциям, системному воспалению и вазодилатации, способствуют острой декомпенсации и недостаточности органов. Острая декомпенсация и ее тяжелые формы, острые формы на фоне хронической печеночной недостаточности характеризуются внезапной дисфункцией органов (и недостаточностью) и высокой смертностью.

Стоит отметить связь ЦП с воспалительными заболеваниями кишечника, приводящие к склерозирующему холангиту, гемолитической анемии, желтухе и эндокринным нарушениям. Помимо неблагоприятного семейного анамнеза, к факторам риска относится тенденция среди подростков к татуировкам и пирсингу, которые связаны с переносом гепатита С.

## Классификация

Цирроз классифицируют рядом способов на основе морфологических, гистологических, этиологических и клинических критериев [11]. В ос-

нову патогенетической классификации цирроза печени положен принцип учета портальной гипертензии, развития цирроза в результате пред-

шествующих некроза гепатоцитов, длительного застоя желчи. В соответствии с этой клинико-морфологической классификацией различают ЦП: портальный/ септальный, постнекротический, билиарный, смешанный. В зависимости от величины ложных долек выделяют варианты: макронодулярный (крупноузловой), микронодулярный (мелкоузловой) и микро-макронодулярный (смешанный) [12].

Несмотря на обширный список возможных причин, в 10–15% случаев этиологию ЦП определить не удастся. Состояние признается криптогенным. Криптогенный цирроз у детей может быть результатом последствий метаболических синдромов, таких как митохондриальные гепатопатии, аутоиммунных заболеваний, различных интоксикаций, прогрессирования жировой болезни

печени, муковисцидоза или поражения сердечно-сосудистой системы. Во всяком случае понимание этиологии заболевания часто имеет решающее значение.

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

- Билиарный вторичный цирроз печени, развившийся вследствие внутрипеченочной обструкции желчных ходов.
- Метаболический цирроз печени, обусловленный генетически при идиопатическом гемохроматозе, гепатоцеребральной дистрофии, болезни Вильсона-Коновалова и др.;
- Вирусный В /С в сочетании с  $\Delta$ -инфекцией цирроз печени.

Особенности клинической картины

Естественное клиническое течение ЦП у детей имеет первоначальную тенденцию к бессимптомному/ латентному течению, за которым следует дисфункция печени и портальная гипертензия. При вирусном гепатите у детей цирроз формируется от 3 до 6 лет в зависимости от этиологии и момента инфицирования, причем ЦП при вирусных гепатитах не является исходом хронического гепатита. При таких заболеваниях, как атрезия наружных желчевыводящих путей и аутоиммунный гепатит (АИГ), цирроз развивается быстрее, в среднем – от появления первых клинических симптомов проходит 1–2,5 года. При обследовании детей на предмет возможности ЦП обращают внимание на совокупность различных специфических и неспецифических признаков (табл. 2).

Клинические проявления ЦП у детей могут быть молниеносно прогрессирующими или наоборот с минимальной симптоматикой, что затрудняет раннюю диагностику. Часто ранним и единственным симптомом ЦП является плохая прибавка в весе. Боли в животе обычно вызваны сопутствующим гастритом или гастродуоденитом, функциональной дисфункцией желчного пузыря. Печень может быть нормальной или уменьшенной в размерах, твердой консистенции, покрытой участками узловатой ткани. При изучении анамнеза детей

старшего возраста важно выяснить семейный анамнез на нервно-психические заболевания и/или гемолитическую анемию. Семейный анамнез таких состояний может вызвать подозрение на болезнь Вильсона-Коновалова, которым чаще страдают дети старше 5 лет. «Светлая» мысль в таком случае позволяет выйти на генетическое исследование мутаций в гене *ATP7B* с изучением соответствующих аллелей.

Необходимо оценить кровное родство и семейные заболевания печени. Наличие в анамнезе желтухи у родственников может свидетельствовать о наличии ПСВХ. У детей с зудом, связанным с холестазом, и нормальным уровнем  $\gamma$ -глутамилтрансферазы следует рассматривать ПСВХ 1, 2 или 3 типа после исключения других распространенных причин холестаза [13].

В стадии выраженных клинических проявлений – все симптомы нарастают, появляются так называемые осложнения: кровотечения из расширенных вен пищевода и желудка, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия, мочевые инфекции, гепаторенальный синдром, пневмония, асцит. Желудочно-кишечные ЖК) и сосудистые расстройства характеризуют кровавая рвота, анемия, упорный метеоризм, видимое кровообращение в брюшной полости, пальмарная

Таблица 2. Клинические признаки цирроза печени у детей  
Table 2. Clinical signs of liver cirrhosis in children

Вид исследования	Симптомы
Неспецифические симптомы	задержка развития, утомляемость, анорексия, мышечная слабость, тошнота, рвота или диарея, субфебрилитет, признаки похудения/ ожирения, носовые кровотечения, тяжесть в правом подреберье
Осмотр кожи и конечностей	преходящая субиктеричность склер и кожи, изменения цвета кожи, зуд, наличие сосудистых звездочек, телеангиэктазий, покраснение ладоней, утолщение концевых фаланг ногтей, ксантомы и лейконихии (белые ногти /ногти Терри)
Осмотр брюшной полости	вздутие живота, видимые кровеносные сосуды, изменения размеров печени и селезенки (включая уменьшение объема печени, и спленомегалию)
Неврологическая оценка	оценка школьных достижений, режима сна, астериксис или потеря контроля над некоторыми двигательными функциями (чаще всего поражаются мышцы пальцев и запястий), симптом Бабинского, печеночная энцефалопатия
Половая сфера	задержка полового созревания, гинекомастия, уменьшение яичек и признаки феминизации
Дополнительные осложнения	портальная гипертензия, асцит, варикозное кровотечение, гепаторенальный синдром

эритема, телеангиэктазии в виде «звездочек» и «паучков», локализующиеся в области лица и плечевого пояса, лихорадка, «новообразования накопления» в виде ксантом и ксантелазм, множественные геморрагии и др. Появление асцита, особенно у детей младшего возраста связывают с терминальной стадией ЦП и грозным прогнозом. Коллатеральные сосуды, наблюдаемые на животе, развиваются при портальной гипертензии. Выделяется ряд типичных синдромов: печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, отечно-асцитический, геморрагический и др. В конечной стадии болезни размеры печени могут уменьшиться, а селезенки – увеличиться (гепато-лиенальный синдром с явлениями гиперспленизма или без них).

Переход от компенсированного к декомпенсированному циррозу включает сложные взаимодействия между различными предрасполагающими и ускоряющими факторами. Декомпенсированный ЦП сигнализирует о своем присутствии через развитие асцита, необструктивной желтухи,

кровотечения из варикозно расширенных вен ЖКТ и печеночной энцефалопатии. Возникновение первого события декомпенсации знаменует собой критический момент в прогрессировании заболевания. При декомпенсации цирроз становится системным заболеванием с полиорганной/ системной дезорганизацией. При декомпенсированном циррозе медиана выживаемости падает с 10–12 лет до 1–2 лет [14]. Больные становятся восприимчивы к бактериальным инфекциям за счет нарушения как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Высока вероятность развития ОХПН/ACLF с высоким риском летального исхода.

Риск смерти оценивается на основе альбуминемии, моделей PELD (The Pediatric End-stage Liver Disease, модель детской терминальной стадии заболевания печени)/ MELD (с 2016 года шкала MELD-Na; Model for End-stage Liver Disease, модель конечной стадии заболевания печени) /шкалы Чайлд-Пью-Туркотта в баллах и индекса массы тела [15].

## Диагностика

Диагностический алгоритм объединяет клиническую оценку, лабораторные тесты (включая тесты функции печени, профили коагуляции и специфические маркеры повреждения печени), визуализирующие исследования (УЗИ с доплерографией, МРТ и транзитной эластографией) и биопсию печени. Инфекционные тесты, генетические и метаболические исследования необходимы для выявления этиологии заболевания.

УЗИ печени проводят независимо от этиологии ЦП, при котором выявляют неоднородность, узловатую поверхность печени, повышение эхогенности ткани печени, спленомегалию, расширение вен портальной системы, асцитическую жидкость в кармане Морисона (левое подпеченочное углубление/ печеночно-сальниковая щель) и признаки внутрипеченочной портальной гипертензии (ПГ).

Ранние проявления включают также расширение ворот печени и междолевых щелей и увеличение размера пространства, окружающего желчный пузырь. С прогрессированием заболевания наблюдается заметное увеличение фиброза и уменьшение общего объема печени может сопровождаться капсулярной ретракцией. Контраст между лобарной гипотрофией и гипертрофией левой боковой доли обычно приводит к расширению печени влево. В случаях гипертрофии левой боковой доли наблюдается «поцелуйное» взаимодействие с селезенкой [16].

**Эластография (ЭГ).** Для выполнения процедуры необходим специальный прибор – фиброскан (FibroScan). Метод позволяет с точностью до 85–95% диагностировать узлы, узловое образование и иные патологические процессы. Транзиентная ЭГ позволяет получить одномерное (то есть линейное) отображение жесткости ткани.

Для выполнения **магнитно-резонансной ЭГ (МР-ЭГ)** необходим магнитно-резонансный томограф, оснащенный аппаратурой для генерации

акустических волн и специальным программным обеспечением для обработки результатов. [17]. Метод обладает хорошей способностью различать варианты фиброза (F1–3) и цирроз (F4), где F0 – здоровая печень. МР-ЭГ с декартовым градиентным эхом (GRE) требует задержки дыхания, что сложно для детей. Отсюда возрастные ограничения к применению методики. Потенциальное решение этой проблемы для детей возможно применением не декартовой радиальной МР-эластографией со свободным дыханием [18].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) используются на более поздних стадиях заболевания. Они мало чувствительны для выявления фиброза печени. Мультидетекторные КТ и МРТ брюшной полости имеют решающее значение для предтрансплантационной оценки пациентов с билиарной атрезией. Эти методы визуализации позволяют идентифицировать врожденные аномалии или изменения, связанные с ЦП (портосистемные шунты, портальный тромбоз), которые могут потребовать модификации хирургического вмешательства. Большинство из этих методов не подверглись широкому изучению у детей из-за их инвазивного характера.

**Ангиография** проводится обычно у детей только как часть предоперационной оценки хирургических портосистемных шунтов или трансплантации печени. Проведение цифровой субтракционной ангиографии

позволяет определить наиболее важный предиктор декомпенсации – **градиент печеночного венозного давления (ГПВД=HVPG)**. Увеличение ГПВД указывает на наличие портальной гипертензии, основной причины таких опасных для жизни состояний, как варикозное кровотечение и печеночная энцефалопатия [19].

**Эзофагогастродуоденоскопия** нужна для выявления гастроэзофагеальных варикозов и гипертонической гастропатии, для оценки наличия, размера

и распространения варикозно расширенных вен желудка, пищевода и, реже, двенадцатиперстной кишки, а также для исключения других причин ЖКТ кровотечений, таких как язвы желудка/ ДПК или разрывы Мэллори-Вейса.

Биопсия печени остается ключевым методом диагностики гистопатологических изменений, в большинстве случаев имеет решающее значение для верификации диагноза и этиологической расшифровки заболевания [9]. Морфологическая картина ЦП характеризуется тремя основными процессами: дистрофией и некрозом печеночных клеток, их узловой регенерацией, развитием соединительной ткани с образованием септ и ложных долек еще оценивают воспаление, стеатоз, накопление меди, железа и другие гистологические феномены. Стадию фиброза определяют по количественной шкале METAVIR с возможностью оценки образцов биопсии печени в качестве прогностического маркера и как средство проверки неинвазивных маркеров фиброза печени [20]. Проведенные наблюдения показывают, что доля биопсийного образца печени, занятая коллагеном, коррелирует с ГПВД=HVPГ у реципиентов трансплантата печени с инфекцией вируса гепатита С, с циррозом или без него, и представляет собой предиктор клинической декомпенсации.

Однако эта процедура сопряжена с риском развития осложнений, особенно у пациентов с тяжелым поражением печени, сопровождающимся нарушениями гемостаза. Варианты осложнений: кровотечение, внутрипеченочная гематома, гемобилия, артериовенозная фистула, желчный перитонит, пункция соседнего органа (почки, толстой кишки, желчного пузыря, легкого), инфекция. Частота осложнений пункционной чрескожной биопсии достигает 18,3%, серьезные осложнения развиваются в 0,63–2,3% случаев, летальность составляет от 0,008 до 0,17% [21].

Проведение пункционной биопсии не исключает получения мало- и неинформативных биоптатов, даже если ее проводят под ультразвуковым наведением. Низкая репрезентативность биоптата связана с тем, что при пункционной биопсии печени получают столбик ткани, составляющий приблизительно 1/500 000 часть органа. По нему судят об изменениях во всей печени. Из-за неравномерности распределения фиброзной ткани возможны ошибки в оценке гистологической активности [22].

Лабораторные биохимические исследования. Обязательны для оценки функции печени, выявления гиперспленизма и причинных факторов, лежащих в основе заболевания (табл. 3). Аминотрансферазы являются чувствительными

Таблица 3.  
Лабораторные исследования для выявления и контроля за циррозом и хроническими заболеваниями печени у детей  
Table 3.  
Diagnostic algorithm for the detection and management of cirrhosis and chronic liver disease in children

Тест-системы	Исследуемые параметры
Кровь	Гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов, протромбиновое время Реакция Кумбса, группа крови, резус-фактор Профиль коагуляции – ПВ (протромбиновое время), МНО (международное нормализованное отношение) и АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)
Биохимия	Билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза и трансаминазы, γ-глутамилтрансфераза, альбумин и глобулины, аммиак* Паратгормон, 25ОН-витамин D, кальций, фосфор, магний, железо, медь Мочевина, креатинин, глюкоза, мочевая кислота, молочная кислота Трансферрин, ферритин, церулоплазмин и медь в сыворотке, содержание меди в моче за 24 ч (для детей старше 3 лет) Гиалуроновая кислота, коллаген IV типа, матриксная металлопротеиназа-2 ФиброТест (β2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, γ-глутамилтранспептидаза, общий билирубин), АктиТест** (5 компонентов + дополнительно АЛТ)
Иммунология	Определение аутоантител – антинуCLEARные (ANA), антигладкомышечные (ASMA), анти-митохондриальные (AMA), LKM1 (антитела к печеночно-почечным микросомам), антитела к растворимому антигену печени (anti-SLA), α1-антитрепсин, церулоплазмин Маркеры вирусного гепатита (B, C, D, G, TTV), вирусов семейства <i>Herpesviridae</i> , энтеровирусов, токсоплазма методами ИФА и ПЦР Иммуноглобулины Провоспалительные цитокины (ИЛ- 2, –6, –8, –10, –12, IFN-γ, TNF-α, MCP-1) Маркеры фиброобразования печени – Фибромакс (НЭШ-ФиброТест, СтеатоСкрин, Fibrospect II, Herascore, Fibrometer и др.), пиридинолин (в моче) Маркеры эндотелиальной дисфункции – тромбомодулин, оксид азота, эндотелин-1, васкулоэндотелиальный фактор роста Маркер гепатокарциномы – α-фетопротейн (значения >400 нг/мл)
При асците	Парацентез (в случае лихорадки или внезапного асцита): количество клеток, альбумин, общий белок, количество нейтрофилов Амилаза, цитология, ПЦР и культура микобактерий (по показанию) Сывороточный натрий, калий, бикарбонат, хлорид, мочевина и креатинин Экскреция натрия с мочой У больных с ЦП должен проводиться систематический поиск инфекции, включая микробиологическое и цитологическое исследование асцитической жидкости.

Примечания:  
ИЛ – интерлейкины, IFNγ – интерферон гамма, TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа, MCP-1 – макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1; \* аммиак относится к токсинам и в высоких дозах опасен для нервной системы, при уровне > 200 мкмоль/л существует риск «церебральной грыжи», когда за счет осмотического градиента, происходит набухание клеток мозга и выталкивание части мозга через отверстия в жесткой структуре черепа [23], \*\*АктиТест – определение активности некро-воспалительного процесса в печени

индикаторами гепатоцеллюлярных поражений, а аланинаминотрансфераза используется в качестве специфического маркера повреждения гепатоцитов. ЦП в отличие от хронического гепатита характеризуется гипер- $\gamma$ -глобулинемией, гипотромбинемией, гипотромбоцитемией, соотношение АСТ/АЛТ превышает единицу. Увеличение протромбинового времени, несмотря на прием витамина К, свидетельствует о нарушении синтеза в печени и декомпенсации гепатоцеллюлярной болезни. Низкий уровень факторов V, VII, XIII или плазминогена характеризуют неудовлетворительный прогноз.

Безусловные трудности для диагностики представляют метаболические, наследственного характера болезни печени: галактоземия, болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Гоше и др. Метаболический скрининг заключается в определении аминокислот мочи и сыворотки крови, органических кислот в моче. Генетические тесты проводят при подозрении на дефицит  $\alpha$ 1-АТ, синдром Алажиля, болезнь Помпе и др.

Своевременная диагностика наследственных заболеваний и раннее начало комплексного лечения

может способствовать замедлению развития необратимых процессов в печени и других органах, тем самым содействовать продлению жизни пациентов. При подозрении на болезнь накопления гликогена исследуют костный мозг и делают посев фибробластов кожи. Для исключения муковисцидоза в качестве скрининга уточняют электролиты пота, в случае положительного ответа проводится генетический анализ. Литературные данные подтверждают, что характер поражения печени, например, при муковисцидозе, зависит от особенностей дефектов гена *CFTR*, возраста пациента, воздействия экзогенных факторов, включая ятрогенные [24].

Включение пациентов с ЦП независимо от возраста в программу скрининга гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) дает шанс выявить злокачественный процесс на ранних стадиях и повышает курбельность заболевания. Используется реакция Абелева–Татарина (выдающиеся советские биохимики) – метод выявления эмбриональных сывороточных глобулинов.  $\alpha$ -фетопротеин – до сих пор единственный маркер при диагностике гепатоцеллюлярного рака печени.

## Лечение

Терминальная стадия заболевания печени у детей представляет собой сложный комплекс медицинских и психосоциальных проблем для команды по оказанию медицинской помощи. Лечение ОХПН в настоящее время основано на ликвидации органной недостаточности, что возможно в основном в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Отказ в приеме пациентов с ЦП в ОРИТ из-за наличия основного хронического заболевания печени следует признать неправильным [25].

Проводится лечение как основного заболевания, приведшего к развитию ЦП (противовирусные препараты при наличии в крови маркеров активной репликации вирусов, иммуносупрессия при аутоиммунном гепатите и аутоиммунных процессах, Д-пеницилламин/ триентин при болезни Вильсона–Коновалова, урсодезоксихолевая кислота при холестатических заболеваниях печени и т.д.), так и интенсивная терапия и хирургическое лечение, направленные на устранение осложнений: остановка кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, купирование спонтанного бактериального перитонита и др. Внедрение терапии поддержки органов, протоколов интенсивной терапии, питания и паллиативной помощи в конце жизни являются неотъемлемой частью интенсивной терапии пациентов с циррозом печени. К основным принципам **лечения компенсированного ЦП** являются:

- Предотвращение дополнительного повреждения печени путем исключения веществ, токсичных для печени. Пациентам с ЦП категорически запрещено нарушать правила приема НПВС;
- Проведение скрининговых эндоскопий для проверки наличия варикозного расширения вен; при его обнаружении применение

профилактического медикаментозного и эндоскопического лечения. Обычно используются неселективные бета-блокаторы (НСББ), такие как пропранолол или надолол. Если НСББ противопоказаны, то проводится эндоскопическое лигирование варикозных вен;

- Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному каждые 6 месяцев

### Принципы лечения при декомпенсированном ЦП [27]:

- Лечение асцита путем ограничения натрия и использования диуретиков, с большим объемом лечебного парацентеза в случаях, когда медикаментозное лечение неэффективно; в тяжелых случаях может потребоваться процедура шунтирования;
- Регулярный эндоскопический мониторинг варикозных узлов, также профилактическое эндоскопическое бандажирование для лиц с высоким риском кровотечения. Факторы высокого риска включают размер варикозных узлов, наличие красных полосок и тяжесть нарушения функции печени;
- Лечение печеночной энцефалопатии лактулозой и рифаксимином для уменьшения симптомов;
- Проведение регулярных скринингов на гепатоцеллюлярную карциному;
- Хирургических операций в брюшной полости у пациентов с декомпенсированным циррозом следует избегать, за исключением ТП, если только потенциальные преимущества значительно не перевешивают риски.

**Диета.** Требуется увеличение потребности в энергии и белке, наблюдаются трудности с усвоением углеводов, липидов и микроэлементов, таких



как жирорастворимые витамины и некоторые минералы. При отсутствии гипераммониемии потребление белка не следует ограничивать. Младенцам с ЦП и холестазом необходимо потребление белка из расчета 2–3 г/кг в день. Липиды должны составлять 30–35% от общего количества калорий в рационе, из них 30–50% приходится на долю среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Триглицериды с длинной цепью тоже нужны, поскольку незаменимые жирные кислоты способствуют абсорбции жирорастворимых витаминов. Предлагается увеличение поставки энергии, углеводов, белков и микроэлементов, особенно жирорастворимых витаминов, железа, цинка и кальция, за исключением случаев печеночной энцефалопатии (это ограничение показано на короткий период) [28]. Предпочтение отдают пероральному питанию, хотя при необходимости может потребоваться энтеральное или парентеральное питание. Энтеральные добавки востребованы, когда пероральный прием обеспечивает менее 60% рекомендуемой потребности в энергии или в случаях тяжелой недостаточности питания. Ограничение жидкости вводится в случае гипонатриемии с уровнем натрия в сыворотке ниже 125 мЭкв/л.

**Инфузионная терапия.** Органную недостаточность корректируют внутривенным введением жидкости. Используют кристаллоиды, так как сбалансированные солевые растворы снижают риск гиперхлоремического ацидоза и последующих почечных сдвигов. Внутривенные вливания альбумина модифицируют течение болезни. Положительный эффект у пациентов с ЦП, находящихся в критическом состоянии, связан не только с восстановлением сниженного количества альбумина, но и восстановлением его транспортной функции. Особое значение имеет применение высококонцентрированного (20%) альбумина, что позволяет уменьшить дефект сниженной способности связывания бактериальных токсинов, активных форм кислорода и многочисленных медиаторов, участвующих в ОХПН. Терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом служит комбинация «терлипрессин/альбумин». Терлипрессин – аналог вазопрессина. Для контроля над цирротическим асцитом пациентам с декомпенсированным циррозом показано длительное еженедельное введение альбумина [29].

**Экстракорпоральная поддержка печени.** Используют аппараты, основанные на принципе альбуминового диализа. Эти устройства полезны в качестве промежуточного звена при подготовке к ТП или восстановлению после операции. Вариантами паллиативного лечения можно считать использование плазмафереза для удаления эндотоксинов, медиаторов воспаления и замены альбумина.

**Трансплантация печени (ТП).** Для отдельных пациентов ортотопическая ТП – единственный эффективный метод лечения с хорошим долгосрочным прогнозом. Методика активно применяется в России у больных с ЦП и внепеченочными обструкциями желчных путей в критическом состоянии. Показания к ТП в детском возрасте: хронические заболевания печени в стадии декомпенсации

(билиарная атрезия, синдром Алажиля, семейный холестаз, первичный склерозирующий холангит, АИГ) и врожденные нарушения метаболизма, а также другие заболевания, протекающие с поражением печени (синдром Бадда-Киари, болезнь Кароли, неонатальный гемохроматоз и т.д.).

Замена печени увеличивает шансы на выживание больного, особенно если выполняется в течение 30 дней после помещения в лист ожидания. НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова стал лидером по количеству ТП у детей в год среди аналогичных центров Европы и США [30].

Показатели общей выживаемости среди детей, перенесших ТП, довольно высоки. Это касается не только России, но и других стран. Так, при использовании данных корейского национального регистра обмена органами (KONOS) показатели выживаемости в течение 1, 5, 10 и 15 лет составили соответственно 90,6%, 86,7%, 85,8%, 85,5%, причем масса тела  $\geq 6$  кг ( $p < 0,001$ ) и билиарная атрезия как фоновое заболевание печени ( $p = 0,001$ ) были связаны с лучшей выживаемостью [31].

Сформировался определенный круг вопросов, связанных с ТП у детей, касающиеся показаний, надлежащего отбора пациентов, распределения органов, трансплантационных операций, включая использование вариантных трансплантатов (используют разделенные печеночные трансплантаты и другие варианты методик), посттрансплантационного ухода, включая ведение иммуносупрессии [32]. Существуют проблемы отторжения трансплантата, которые вынуждены решать в каждом медицинском центре, осуществляющем подобные манипуляции. Наиболее опасная: *large-for-size-syndrome* с ее интраабдоминальной гипертензией и, как следствие, компартмент-синдромом. Опасность представляет активизация цитомегаловирусной инфекции в посттрансплантационном периоде. Дети с хроническими вирусными гепатитами, подвергшиеся ТП, подлежат тщательному мониторингованию вирусной нагрузки ввиду высокой вероятности развития возвратной инфекции в трансплантате. Во время операции и в течение 12 месяцев после ТП пациенты получают специфический иммуноглобулин. Препарат вводится интраоперационно в агепатический период в количестве 10 000 МЕ, после операции в течение 7 дней, затем 1 раз в 2 недели профилактика – по 2 000 МЕ.

**Трансплантация гепатоцитов** – альтернатива ортотопической ТП и сопутствующему дефициту доноров, поскольку меньше абсолютных противопоказаний для выбора донора. Хотя идеальный реципиент четко не определен, наиболее значимые результаты продемонстрированы при коррекции врожденных метаболических нарушений печени, при циррозе и при острой печеночной недостаточности. Если современные методы, используемые для сбора, изоляции, хранения и переливания клеток, вполне стандартные, то значительные различия наблюдаются из-за отсутствия консенсуса с поддерживающей терапией [33]. Гепатоциты для трансплантации выделяют из сегментов цирротической печени и вводят путем инъекции в портальную, селезеночную вены или селезеночную

артерию. Исторически большинство клинических трансплантаций гепатоцитов проведены у младенцев и детей.

Регенеративная медицина предлагает использование технологии стволовых клеток, таких как аллогенные клетки-предшественники, полученные из печени взрослого человека (*HepaStem*). Стратегия, разрабатываемая в настоящее время, потенциально может облегчить системное воспаление и улучшить функцию печени у пациентов с ОХПН или острой декомпенсацией цирроза, нарушениями цикла мочевины и синдромом Криглера-Найяра после трансплантации.

**Антимикробная терапия.** Пациенты с ЦП весьма восприимчивы к инфекциям, наиболее распространенным из которых является спонтанный бактериальный перитонит (СБП) при асците. СБП протекает без признаков перфорации кишечника или других интраабдоминальных источников инфекции. Инфекция обычно монобактериальная и вызывается *E. coli*, *Klebsiella spp.* или *Enterococcus faecalis*. Полимикробные инфекции указывают на перфорацию кишечника или вторичный перитонит [34]. Лечение СБП включает внутривенные цефалоспорины третьего поколения, например, цефотаксим. Требуется профилактическое назначение антибиотиков при инвазивных процедурах. Преимуществом отдадут пероральному профилактическому назначению таких антибиотиков, как котримоксазол, ципрофлоксацин или норфлоксацин.

У больных с декомпенсированным ЦП существует риск не только бактериальных, но и грибковых инфекций. Продумывается индивидуальная стратегия с использованием антибиотиков и противогрибковых средств.

**Ускоренная вакцинация.** Применима к детям с циррозом, являющихся кандидатами на ТП. Пневмококковая и менингококковая вакцины рекомендуются детям с функциональной асплинией при портальной гипертензии.

**Помощь при асците.** В большинстве случаев цирротический асцит разрешается при ограничении натрия в пище и использовании диуретиков. Из мочегонных средств наиболее эффективен спиронолактон. Комбинированное лечение с фуросемидом может быть необходимо пациентам, не реагирующим на монотерапию спиронолактоном. Напряженный асцит купируют парацентезом с последующей инфузией альбумина и диуретической терапией. Пациентам с рефрактерным асцитом или нарушением дыхания помогают с помощью парацентеза большого объема: за 1 раз удаляют до 100 мл/кг жидкости плюс инфузия 20% альбумина в дозе 1 г/кг после парацентеза. Избыточная потеря жидкости может привести к нарушению функции почек [34].

## Заключение

Цирроз печени остается серьезной проблемой для детских гастроэнтерологов, педиатров и детских хирургов. Нужны своевременные диагностика и лечение, которые требуют сложных приемов и больших материальных затрат. Цирроз печени у детей

Есть довольно экзотический способ ведения больных с цирротическим асцитом, связанный с традиционной китайской медициной Яо. Медицина Яо является результатом накопленного опыта профилактики и лечения заболеваний среди собственной этнической группы. Уникальная методика лечения асцита связана с приготовлением травяного отвара по рецепту из 19 различных трав; методика лечения цирротического асцита признана клиническими врачами; обладает хорошей эффективностью и высокой безопасностью [35].

При асците избегают назначения аминогликозидов, резко увеличивающих риск повреждения почек; ограничивают НПВС.

**Антикоагулянтная терапия.** Спор «антикоагулянты друг или враг» в настоящее время можно считать исчерпанным: антикоагулянты безопасны и эффективны для пациентов с циррозом. Их назначают с учетом тяжести цирроза, наличием варикозного расширения вен, почечной недостаточности. пероральные антикоагулянты безопаснее и эффективнее традиционной антикоагулянтной терапии [36].

**Печеночная энцефалопатия.** Для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии в рационе снижают долю белка до 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки, а также используют препараты лактулозы.

**Коррекция микробиоты.** Воздействие на микробиоту является многообещающей стратегией для профилактики и лечения острой декомпенсации, острой хронической печеночной недостаточности. Подходы включают использование антибиотиков, таких как рифаксимин, фекальную микробную трансплантацию и энтеросорбенты (например, Уаг-001), которые связывают микробные факторы, не оказывая прямого влияния на кинетику роста бактерий [37].

**Острое варикозное кровотечение и гастроэзофагеальный варикоз.** Назначают альбумин, заместительную почечную терапию и устанавливают приоритет в очереди на ТП. Эндоваскулярные способы коррекции при синдроме ПГ включают редукцию кровотока по селезеночной или печеночной артериям, эмболизацию левой желудочной вены и/или коротких вен желудка, длительную внутрипортальную инфузию препаратов L-орнитин-L-аспартата (гепамерц), пропранолола (обзидан) и преднизолона, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС). ТИПС как миниинвазивная операция позволяет добиться стойкой декомпрессии в системе воротной вены, уменьшить частоту рецидивов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, помогает ряду больных дождаться ТП и снизить летальность [38].

и подростков имеет многофакторную этиологию и патогенез, формируется обычно как следствие длительного воспалительного процесса. Смысл ведения пациентов ЦП и ОХПН основан на функциональной поддержке пострадавших органов.

Гемодиализ/плазмаферез могут служить у некоторых пациентов в качестве промежуточной терапии перед ТП. При декомпенсации ЦП, развившегося на фоне некоторых вариантов гликогеновой болезни и других наследственных метаболических расстройств ТП – единственный радикальный метод лечения. Прогноз для пациентов с ЦП в случае поступления в ОРИТ за последние годы улучшился.

Улучшился прогноз для ЖКТ кровотечения. Тем не менее, уровень смертности по-прежнему высок. Будущие исследования должны быть направлены на полную расшифровку патофизиологии ЦП/ОХПН у детей, а также разработку и внедрение новых неинвазивных диагностических тестов, лечебных и профилактических методов ведения педиатрических пациентов с данным тяжелым недугом.

## Литература | References

- Internal diseases according to Davidson: in 5 volumes. Edited by S.G. Ralston, I.D. Penman, M.W.J. Strachan, R.P. Hobson; translated from English. edited by V.V. Fomin, D.A. Napalkov. – V. II. Gastroenterology. Endocrinology. Dermatology. – 22nd ed./ 2nd ed. Moscow. GEOTAR-Media, 2023. 536 p. (In Russ.)
- Kehar M., Griffiths R., Flemming J.A. Increasing incidence of cirrhosis over the past 2 decades among children in Ontario, Canada. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:189–192 doi: 10.14309/ajg.0000000000001564.
- Dehghani S.M., Imanieh M.H., Haghighat M., Malekpour A., Falizkar Z. Etiology and Complications of Liver Cirrhosis in Children: report of a Single Center from Southern Iran. *Middle East. J. Dig. Dis.* 2013;5:41–46.
- Forna L., Bozomitu L., Lupu V.V. et al. Pediatric Perspectives on Liver Cirrhosis: Unravelling Clinical Patterns and Therapeutic Challenges. *J Clin Med.* 2024 Jul 22;13(14):4275. doi: 10.3390/jcm13144275.
- Lazebnik L.B. Steatotic liver disease – an international interpretation of the concept an “umbrella” for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(8):24–26. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-216–8–24–26.  
Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease – стеатозная болезнь печени – международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;(8):24–26. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-216–8–24–26.
- Uchaikin V.F., Chuelov S.B., Rossina A.L. et al. Cirrhosis of the liver in children. *Pediatrics.* 2008; Vol. 87, № 5: 52–61. (In Russ.)
- Traspas R.M., Teoh T. Sh., Wong P.-M., Maier M. et al. Loss of FOCAD, Operating via the SKI Messenger RNA Surveillance Pathway, Causes a Pediatric Syndrome with Liver Cirrhosis. *Nat. Genet.* 2022;54:1214–1226. doi: 10.1038/s41588–022–01120–0.
- Zhong-Die Li, Yu-Chuan Li, Jing-Zhao, Jian-She Wang & Xin-Bao Xie NR1H4 disease: rapidly progressing neonatal intrahepatic cholestasis and early death. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Apr 19;19(1):171. doi: 10.1186/s13023–024–03166–1.
- Surkov A.N. Modern possibilities of diagnostics and treatment of liver cirrhosis in children. *Pharmateka.* 2015. No. 1: 6–14. (In Russ.)
- Engelmann C., Clària J., Szabo G., Bosch J., Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol.* 2021;75 01: S49–S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2021;31(6): 56–102. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–6–56–10.  
Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–6–56–10.
- Tsyrukunov V.M., Prokopchik N.I., Andreev V.P., Protsenko D.D. Hepatology. Clinical morphology of the liver. Practical guide for doctors. Moscow: Practical medicine, 2025: 748 p. (In Russ.) ISBN: 978–5–98811–805–3.  
Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андреев В.П., Проценко Д.Д. Гепатология. Клиническая морфология печени. Практическое руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2025: 748 с.
- Ipatova M.G., Ponkratenko L.V., Chubarova A.I., Shumilov P.V., Sergienko E.Y. A complex case of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 diagnostics. *Pediatrics.* 2017; 96 (6): 76–80. (In Russ.) doi: 10.24110/0031–403X-2017–96–6–76–80.  
Ипатова М.Г., Понкратенко Л.В., Чубарова А.И., Шумилов П.В., Сергиенко Е.Ю. Сложный случай диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96 (6): 76–80. doi: 10.24110/0031–403X-2017–96–6–76–80.
- EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2023 Aug;79(2):461–491. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.
- Kharitonova L.A., Grigoryev K.I. Liver cirrhosis in children. *Russ Vest Perinatol i Pediatrii /Russ Bull of Perinatol and Pediatrics.* 2022;67(5):78–88. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–78–88.  
Харитонов Л.А., Григорьев К.И. Цирроз печени у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(5):78–88. doi: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–78–88.
- Teufel-Schäfer U., Flechtenmacher C., Fichtner A., Hoffmann G.F., Schenk J.P., Engelmann G. Transient Elastography Correlated to Four Different Histological Fibrosis Scores in Children with Liver Disease. *Eur. J. Pediatr.* 2021;180:2237–2244. doi: 10.1007/s00431–021–04001–6.
- Kim S.W., Lee J.M., Park S., Joo I., Yoon J.H., Chang W., Kim H. Diagnostic Performance of Spin-Echo Echo-Planar Imaging Magnetic Resonance Elastography in 3T System for Noninvasive Assessment of Hepatic Fibrosis. *Korean J Radiol.* 2022 Feb;23(2):180–188. doi: 10.3348/kjr.2021.0145.

18. Kafali S.G., Bolster B.D. Jr., Shih S.F. et al. Self-Gated Radial Free-Breathing Liver MR Elastography: Assessment of Technical Performance in Children at 3 T. *J Magn Reson Imaging*. 2025 Mar;61(3):1271–1283. doi: 10.1002/jmri.29541.
19. Lu Q., Leong S., Lee K.A. et al. Hepatic venous-portal gradient (HVPg) measurement: pearls and pitfalls. *Br J Radiol*. 2021 Jun 9;94(1124):20210061. doi: 10.1259/bjr.20210061.
20. Maksyutova G.F., Davletshin R.A., Davletshina G.K., Bilalov F.S. Possibilities of liver biopsy in diagnosing the stage of cirrhosis. *Bulletin of the Chelyabinsk State. Univ*. 2013. 298 (№ 7). *Biologiya*. Vol. 2:202–203. (In Russ.)
21. Pediatric hepatology. Ed. B.S. Kaganov. Moscow. Dynasty, 2009. 576 p. (In Russ.)
22. Khrolenko P.V., D'yakonova E. Yu., Surkov A.N., Dvoryakovskiy I.V., Kulikov K.A. Liver biopsy in childrens with chronic liver pathologies. *Clinical observations. Detskaya khirurgiya / Russ Journal of Pediatric Surgery*. 2020; 24(1): 40–44. (In Russ.) doi: 10.18821/1560–9510–2020–24–1–40–44.
23. Dooley J.S., Lok A.S., Garcia-Tsao G., Pinzani M. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 13th edn. NY: Wiley-Blackwell, 2018: 822 p.
24. Prokopchik N.I., Kudlo T.A., Kononov V.N., Lupachik E.I., Andreeva O.V. Morphological changes in the liver in cystic fibrosis in children. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2024;8(1):42–48. (In Russ.) doi: 10.25298/2616–5546–2024–8–1–42–48.  
Прокопчик Н.И., Кудло Т.А., Кононов В.Н., Лупачик Е.И., Андреева О.В. Морфологические изменения в печени при муковисцидозе у детей. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2024;8(1):42–48. doi: 10.25298/2616–5546–2024–8–1–42–48.
25. Rajaram P., Subramanian R.M. Care of the Critically Ill Cirrhotic: It Is Not a Losing Battle. *Crit Care Med*. 2018 May;46(5):813–814. doi: 10.1097/CCM.0000000000000304.
26. Premkumar M., Anand A.C. Overview of Complications in Cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2022;12:1150–1174. doi: 10.1016/j.jceh.2022.04.021.
27. Kaltenbach M.G., Mahmud N. Assessing the Risk of Surgery in Patients with Cirrhosis. *Hepatol. Commun*. 2023;7: e0086. doi: 10.1097/HC9.0000000000000086.
28. Mazzoni B.P., Lessa B.V., Zamberlan P. Metabolic and nutritional repercussions of liver disease on children: how to minimize them? *Rev Paul Pediatr*. 2021 May 26;40: e2020149. (In Portug.) doi: 10.1590/1984–0462/2022/40/2020149.
29. Maevskaya M.V., Zharkova M.S. Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. *Meditinskiy sovet/Medical Council*. 2020;(5):62–69. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–5–62–69.  
Маевская М.В., Жаркова М.С. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. *Медицинский совет*. 2020;(5):62–69. doi: 10.21518/2079–701X-2020–5–62–69.
30. Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of the Registry of the Russian Transplant Society. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2019;21(3):7–32. (In Russ.) doi: 10.15825/1995–1191–2019–3–7–32.  
Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2019; Том 21, № 3: 7–32. doi: 10.15825/1995–1191–2019–3–7–32.
31. Hong S.K., Yi N.J., Yoon K.C. et al. Outcomes of Pediatric Liver Transplantation in Korea Using Two National Registries. *J Clin Med*. 2020 Oct 26;9(11):3435. doi: 10.3390/jcm9113435.
32. Smith S.K., Miloh T. Pediatric Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):521–535. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.010.
33. Anderson T.N., Zarrinpar A. Hepatocyte transplantation: past efforts, current technology, and future expansion of therapeutic potential. *J Surg Res*. 2018 Jun;226:48–55. doi: 10.1016/j.jss.2018.01.031.
34. Hsu E.K., Murray K.F. Cirrhosis and chronic liver failure. In Suchy F. *Liver disease in children*. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press. 2014: 1–46.
35. Luo Q., Liang Q., Luo X. Clinical Efficacy Observation of Pangfu Wan Yao Medicine in Treating Ascites of Liver Cirrhosis. *Open Journal of Gastroenterology*. 2024 November 21;14(11): 386–394. doi: 10.4236/ojgas.2024.1411040.
36. Protopapas A.A., Savopoulos Ch., Skoura L., Goulis I. Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis: Friend or Foe? *Dig Dis Sci*. 2023 Mar 24;68(6):2237–2246. doi: 10.1007/s10620–023–07858–9.
37. Trebicka J., Macnaughtan J., Schnabl B., Shawcross D.L., Bajaj J.S. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1 (Suppl 1): S67–S81. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
38. Durlshter V.M., Gabriel' S.A., Korochanskaya N.V. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt as minimally invasive method of portal hypertension correction in multi-disciplinary clinic. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii /Annals of HPB Surgery*. 2020;25(4):95–106. (In Russ.) doi: 10.16931/1995–5464.2020495–106.  
Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Корочанская Н.В., Бухтояров А.Ю., Марков П.В., Мурашко Д.С., Оганесян О.А., Измайлова Л.Г., Басенко М.А., Хоронько Ю.В. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование как миниинвазивный метод коррекции портальной гипертензии в условиях многопрофильной клиники. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(4):95–106. doi: 10.16931/1995–5464.2020495–106.