

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-3-66-72

ОСОБЕННОСТИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

А.В. Сыркина¹, И.Е. Пашкова¹, А.Р. Монахов^{1, 3}, О.В. Силина¹, Е.В. Чеклецова¹,
С.Ю. Олешкевич¹, И.Б. Комарова², О.М. Цирульникова^{1, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Актуальность. Билиарная атрезия – наиболее частое показание к трансплантации печени в детском возрасте. Трансплантация печени позволила принципиально повысить выживаемость детей с билиарной атрезией. Исследования исходов развития детей в основном ограничиваются малыми выборками, а в РФ отсутствуют полностью. **Цель:** определить когнитивные исходы у детей, перенесших одноэтапное или двухэтапное хирургическое лечение билиарной атрезии. **Материалы и методы.** 83 ребенка были разделены на группы: 36 детям проведена трансплантация без предшествующих хирургических вмешательств (группа 1), 47 детей прошли паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи (группа 2). Критерии включения: возраст на момент трансплантации до 24 мес., отсутствие неврологической патологии в анамнезе. Все дети осматривались до трансплантации и в период 1, 3, 6 и 12 мес. после трансплантации печени. Оценка психомоторного развития проводилась с использованием Шкалы психомоторного развития по Гриффитс для детей до 24 месяцев (перевод Е.С. Кешишян), Шкалы интеллектуального развития по Гриффитс для детей от 2 до 8 лет и Модифицированного теста на аутизм, пересмотренного, для детей 16–30 мес. **Результаты.** Все дети на момент трансплантации имели задержку развития. До 50% детей имели признаки кахексии, окружность плеча была менее 3-го перцентиля. Только у двух детей была выявлена явная печеночная энцефалопатия в виде угнетения сознания. После трансплантации печени 94% детей группы 1 восстановили дооперационный уровень психомоторного развития, и только 68% в группе 2 достигли этих успехов. Через 3 и 6 мес. после трансплантации около 80% детей группы 1 демонстрировали нормальное психомоторное развитие, тогда как в группе 2 – только 61%. К 12 мес. после трансплантации печени разница между группами стала более очевидной: 83,3% детей группы 1 и только 53,2% детей группы 2 развивались по возрасту. Разница между группами была статистически значимой ($p < 0,05$). **Заключение.** Дети получившие одноэтапное лечение билиарной атрезии, перенесшие трансплантацию печени, имеют лучшие показатели нервно-психического развития в течение года после операции по сравнению с детьми с двухэтапным хирургическим лечением.

Ключевые слова: трансплантация печени, билиарная атрезия, портоэнтеростомия по Касаи, психоневрологическое развитие, когнитивное развитие.

Для корреспонденции: Сыркина Алла Владиславовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (903) 769-16-08. E-mail: AllaSyrk@gmail.com

Corresponding author: Alla Syrkina. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (903) 769-16-08. E-mail: AllaSyrk@gmail.com

NEUROPSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH BILIARY ATRESIA AFTER LIVER TRANSPLANTATION

A.V. Syrkina¹, I.E. Pashkova¹, A.R. Monakhov^{1, 3}, O.V. Silina¹, E.V. Chekletsova¹, S.Yu. Oleshkevich¹, I.B. Komarova², O.M. Tsirulnikova^{1, 3}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Background. In young children, the most common liver disease leading to transplantation is biliary atresia. Liver transplantation has fundamentally improved the survival rate of children with biliary atresia. Studies on developmental outcomes in children are mostly limited to small samples; there are no such studies in the Russian Federation. **Objective:** to determine the cognitive outcomes in children undergoing one-stage or two-stage surgical treatment of biliary atresia. **Materials and Methods.** 83 children were divided into groups: 36 children underwent transplantation without previous surgical interventions (group 1), 47 children underwent the Kasai palliative portoenterostomy (group 2). Inclusion criteria: 24 months of age or younger at the moment of transplantation, no medical history of neurological pathology. All children were examined before transplantation and at 1, 3, 6 and 12 months after liver transplantation. Psychomotor development was assessed using the Griffiths Psychomotor Development Scale for children under 24 months (translated by E.S. Keshishian), the Griffiths Intellectual Development Scale for children aged 2 to 8 years, and the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, for children 16-30 months old. **Results.** All children had developmental delays at the time of transplantation. Up to 50% of the children had signs of cachexia, with a shoulder circumference of less than 3 percentile. Only two children showed obvious hepatic encephalopathy in the form of depressed consciousness. After liver transplantation, 94% of group 1 children recovered their preoperative psychomotor development levels, and only 68% in group 2 made these gains. At 3 and 6 months after transplantation, about 80% of group 1 children showed normal psychomotor development, whereas in group 2, only 61% did. By 12 months after liver transplantation, the difference between the groups was more evident: 83.3% of group 1 children and only 53.2% of group 2 children were developing according to age. The difference between the groups was statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusion.** Children who received one-stage treatment of biliary atresia and underwent liver transplantation have better neuropsychological development within a year after surgery than children with two-stage surgical treatment.

Keywords: liver transplantation, biliary atresia, Kasai portoenterostomy, neuropsychological development, cognitive development.

Трансплантация печени за последние десятилетия стала «золотым стандартом» лечения детей с терминальными стадиями болезней печени [1]. Среди показаний к трансплантации печени билиарная атрезия – наиболее частое в детском возрасте [1, 2]. До начала хирургического лечения продолжительность жизни детей с билиарной атрезией не превышала 2 лет [3]. Выживаемость детей с нативной печенью после портоэнтеростомии по Касаи, по данным российских источников, в течение года составляет 82,7%, в течение 5 лет – 42,1% [4]. Это согласуется с зарубежными данными Marie-Odile Serinet (2009) о 5-летней выживаемости детей после операции по Касаи – 37,9% [3].

Впервые трансплантация печени по поводу билиарной атрезии ребенку 3 лет произведена в 1953 г. пионером ортотопической трансплантации печени человека Thomas E. Starzl [5]. Это событие принципиально изменило выживаемость детей с билиарной атрезией.

У детей с билиарной атрезией формируется билиарный цирроз на первом году жизни, в период активной миелинизации проводящих путей центральной нервной системы, что сопряжено с рисками нарушения психомоторного развития. Существующие осложнения цирроза печени, такие как портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия, вносят свой вклад в нарушение нервно-психического развития у детей. Показатели выживаемости улучшаются с каждым годом, тогда как о развитии детей и когнитивных исходах информации мало. Исследования проводятся на небольших выборках, по которым трудно объективно судить о прогнозах развития. В Российской Федерации подобные исследования отсутствуют.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие дети с билиарной атрезией, оперированные в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика

В.И. Шумакова с января 2019-го по май 2020 г., всего 94 ребенка. Из них 87 детей соответствовали критериям включения, а именно: возраст на момент выполнения родственной ортотопической трансплантации (РОТ) печени до 2 лет, не отягощенный неврологический анамнез.

Из исследования были исключены пятеро детей старше двух лет и двое детей, перенесших спонтанное внутримозговое кровоизлияние в дооперационном периоде (табл. 1).

За время наблюдения умерло 4 пациента, что составило 4,16% от общего числа детей в исследовании, среди причин смерти синдром полиорганной недостаточности в 3 случаях и инфекционно-токсический шок в 1 случае.

Таким образом, завершили исследование 83 ребенка, из них 36 детей, трансплантированных без предшествующих операций и 47 детей, прошедших паллиативный этап портоэнтеростомии по Касаи в возрасте 1–3 мес. Распределение детей по группам представлено в табл. 2.

Оценка уровня нервно-психического развития проводилась всем детям до операции, а также через 1, 3, 6 и 12 мес. после трансплантации печени. Для оценки использовались следующие шкалы: Шкала психомоторного развития по Гриффитс (перевод Е.С. Кешишян) для детей до 24 месяцев [6], Шкала интеллектуального развития по Гриффитс (GMDS) от 2 до 8 лет [7] и Модифицированный тест на аутизм для детей, пересмотренный (M-CHAT-R, 2009. D. Robins, D. Fein, M. Barton, перевод на русский язык: А. Steinberg, I. Shpitsberg) для детей 16–30 мес. [8].

В соответствии со шкалами Гриффитс проводилась балльная оценка по пяти субшкалам: «моторика», «социальная адаптация», «слух и речь», «глаза и руки», «способность к игре». По каждой из субшкал присваивалось определенное количество баллов в соответствии с уровнем развития той или иной области. Сумма баллов по пяти субшкалам отражала общее развитие ребенка на момент оценки. Уровень развития мог соответствовать возрасту и иметь отклонения. Для объективного сравнения степени отклонения нервно-психического развития

Таблица 1

Дети с билиарной атрезией, перенесшие внутримозговое кровоизлияние до трансплантации печени
Children with biliary atresia who suffered intracerebral hemorrhage before liver transplantation

	Пациент 1	Пациент 2
Возраст кровоизлияния	3 мес.	4 мес.
Вид кровоизлияния	Нетравматическое внутримозговое полушарное	Травматическое внутримозговое полушарное, ушиб головного мозга, линейный перелом левой теменной кости
Лечение	Хирургическое	Хирургическое
Последствия	Спастический гемипарез, структурная эпилепсия, задержка психомоторного развития	Спастический гемипарез, задержка психомоторного развития
Возраст на момент РОТ печени	9 мес.	6 мес.
Противосудорожные на момент РОТ печени	Да	Да
Осложнения РОТ печени	Нет	Нет

Таблица 2

Характеристики пациентов: в группе 1 – без паллиативного этапа портоэнтеростомии по Касаи, в группе 2 – с паллиативным этапом портоэнтеростомии по Касаи

Characteristics of patients: in group 1 – without the palliative stage of portenterostomy according to Kasai, in group 2 – with the palliative stage of portenterostomy according to Kasai

	Группа 1	Группа 2
Всего	36	47
Жен.	20	27
Муж.	16	20
Средний возраст на момент операции	6,5 мес.	9,1 мес.
Количество детей с окружностью плеча <3-го перцентиля	17 (47%)	23 (48%)
PELD (среднее значение)	23	28,5
Средний уровень развития до операции	Задержка развития на 1–3 мес.	Задержка развития более чем на 3 мес.
Печеночная энцефалопатия	1	1

детей разного возраста от нормы выделили 3 категории: общий уровень развития соответствует возрасту, развитие задержано в пределах 3 месяцев от нормального, развитие задерживается более чем на 3 мес. от нормального. При дальнейших оценках развития в 1, 3, 6 и 12 мес. после РОТ печени мы также использовали эти категории для формирования статистических массивов данных.

Модифицированный тест на аутизм для детей, пересмотренный (М-СНАТ-R) проводился всем детям 16–30 мес., в соответствии с рекомендациями теста. С помощью алгоритма подсчета выставлялся итоговый балл, который соответствовал низкому, среднему или высокому риску расстройств аутистического спектра у ребенка.

Статистический анализ с использованием непараметрических методов обработки данных, таких как критерий согласия Пирсона (хи-квадрат), коэффициент корреляции, проводился в программе STATISTICA 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети, вне зависимости от прохождения паллиативного этапа портоэнтеростомии, на дооперационном этапе трансплантации печени имели задержку развития, обусловленную тяжестью билиарного цирроза и его осложнений. Дети до операции имели дефицит веса и критически низкие показатели окружности плеча. Почти половина детей в каждой из групп демонстрировала снижение длины окружности плеча ниже 3-го перцентиля, что говорит о кахексии и саркопении. Только у двух детей отмечались признаки явной печеночной энцефалопатии в виде угнетения сознания.

После родственной ортотопической трансплантации печени первая оценка уровня психомоторного развития проводилась через 1 мес. после операции. Большинство детей, 94%, из группы 1 восстановили дооперационный уровень развития в течение 2–4 недель, тогда как только 68% детей из группы 2 восстановили дооперационный уровень развития. Уровень послеоперационных осложнений был выше в группе детей, перенесших паллиативную операцию портоэнтеростомии по Касаи, однако это статистически не влияло на исходы развития детей через 1 мес. после трансплантации печени ($p < 0,05$).

Через 3 мес. после трансплантации печени оценивался прирост, в первую очередь, моторных навыков. В группе 1 отмечался стремительный набор детьми моторных навыков, и 80,5% из них демонстрировали норму развития. В группе 2 нормативные показатели были достигнуты только у 61%.

Через 6 мес. после трансплантации дети в обеих группах замедлили темпы прироста навыков. Дети группы 2 не демонстрировали улучшения в развитии, те же 61% детей укладывались в нормальные интер-

валы моторики и психоречевого развития. В группе 1 – 88,9% детей соответствовали возрастным темпам развития.

Через 12 мес. после трансплантации печени различия между группами увеличились значительно. Дети группы 1 уверенно набирали моторные и психоречевые навыки, 83,3% демонстрировали нормальное развитие. Тогда как дети группы 2 отставали от сверстников почти в половине случаев. Только 53,2% детей оценивались в возрастных рамках развития.

Через 12 мес. после трансплантации печени в 1-й группе 6 детей (16,7%) отмечали задержку развития менее 3 мес., из них 1 ребенок демонстрировал задержку психоречевого развития без признаков аутизма, 2 ребенка имели признаки аутизма (4 и 9 баллов по шкале М-СНАТ-R, средний и высокий риск соответственно), а также 1 ребенок демонстрировал неаутистический регресс развития, остальные дети имели темповую задержку экспрессивной речи.

Во 2-й группе 8 детей демонстрировали задержку развития более 3 мес. и 14 детей имели задержку менее 3 мес. – всего 22 ребенка (46,8%). Из них 7 детей (14,9%) имели средний или высокий риск аутизма по шкале М-СНАТ-R, 4 ребенка (8,5%) – задержку речи с низким риском расстройств аутистического спектра (менее 2 баллов по шкале М-СНАТ), остальные 11 детей (23,4%) демонстрировали разные степени речевых нарушений: от темповой задержки развития экспрессивной речи до недоразвития речи. На рис. 1 и 2 представлена динамика развития детей в группе 1 и группе 2 соответственно.

В группе 2 количество детей с нарушениями развития было статистически значимо в сравнении с детьми группы 1, которые имеют лучшие когнитивные исходы ($p < 0,05$).

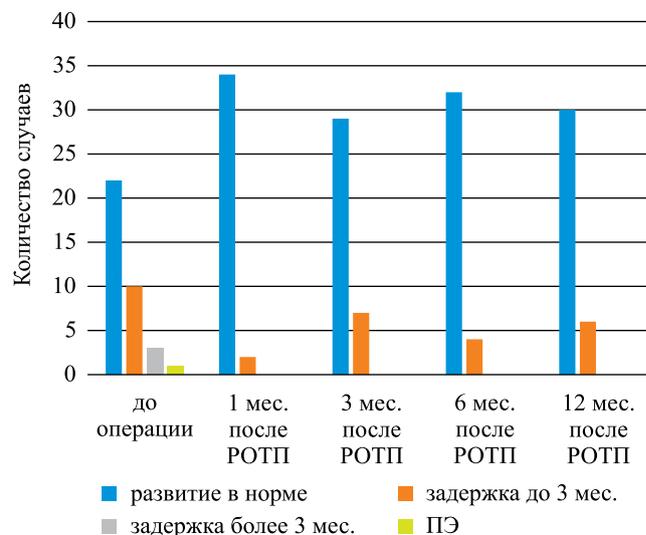


Рис. 1. Развитие детей группы 1

Fig. 1. Development of children group 1

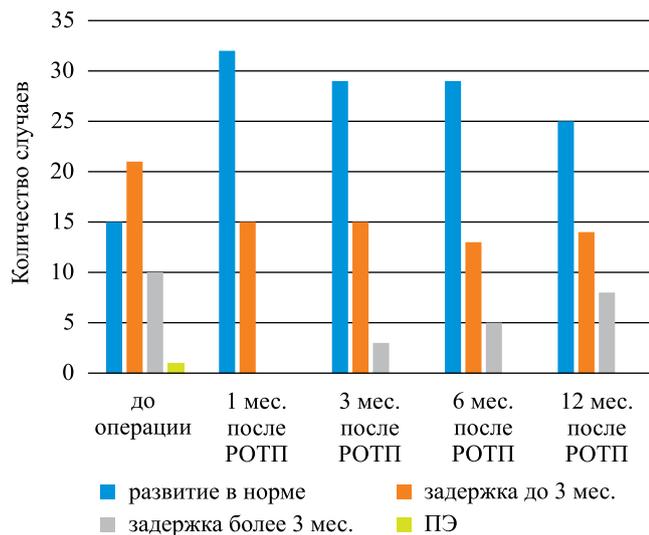


Рис. 2. Развитие детей группы 2

Fig. 2. Development of children group 2

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований когнитивного статуса детей с билиарной атрезией, выживших после портоэнтеростомии по Касаи, говорят о существующей проблеме нарушений развития. На роль предикторов нарушений развития в разное время претендовали: продолжительность болезни, дефицит витамина E, белково-энергетическая недостаточность [9, 10], сывороточный альбумин и билирубин [11], рост и окружность плеча [12]. Ни один из предикторов не доказал свое преимущество.

Дети с билиарной атрезией, выжившие с нативной печенью после гепатоportoэнтеростомии, в исследовании Squires et al. (2020) с участием 148 детей, подвергались повышенному риску задержки нервного развития в возрасте 12 и 24 месяцев. Асцит был значимым предиктором задержки развития. У пациентов с неудачной портоэнтеростомией вероятность нарушения нервно-психического развития более чем в 4 раза выше, чем у пациентов с успешной портоэнтеростомией [13]. Портальная гипертензия была предиктором снижения коэффициента интеллекта у детей 3–12 лет с билиарной атрезией, выживших с нативной печенью. Кроме того, мужской пол, высокий уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) были предикторами сниженного IQ по тестам Векслера и Уэслера-III [13].

Среди последствий для детей, перенесших хирургическое лечение билиарной атрезии, существенную роль занимают ментальные нарушения. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у 31% [14], умеренное и тяжелое снижение коэффициента интеллекта IQ 71–85 и IQ <70 у 26 и 4% соответственно [15], нарушения развития, ассоциированные с нейросенсорной тугоухостью у 5% [16], неспособность

к обучению у 17%, что почти в 3 раза превосходит значения обычной популяции [10]. Недостатком подобных исследований был малый объем выборки – менее 30 участников.

Спектр причин ментальных нарушений среди детей с билиарной атрезией разнообразен. Печеночная энцефалопатия, очевидно влияющая на когнитивные способности пациентов, редко наблюдается у маленьких детей. Критерии диагноза размыты у данной категории пациентов. Тогда как на первый план выходят иные причины задержки развития: саркопения, анорексия, дефицит инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), повышение провоспалительных маркеров и цитокинов.

Недоедание и недостаточность роста до трансплантации печени являются важными факторами риска задержки когнитивного развития [10].

Ген нейротрофического фактора мозга экспрессируется в мышцах, жировой ткани, а также в вентромедиальном ядре гипоталамуса и вентральной тегментальной области. В головном мозге нейротрофический фактор мозга отвечает за пищевое поведение и адекватный контроль потребления пищи. У детей с циррозом печени в исходе билиарной атрезии Wilasco et al. (2016) показали анорексигенный эффект снижения концентрации нейротрофического фактора мозга [17].

Инсулиноподобный фактор роста 1 синтезируется в основном в печени под действием гормона роста. ИФР-1 занимает центральное место в регуляции анаболических процессов в организме на протяжении всей жизни. Гематоэнцефалический барьер проницаем для ИФР-1, и периферический ИФР-1 попадает в головной мозг, где связывается с рецептором через посредника тирозинкиназу, запуская метаболический каскад [18]. ИФР-1 в исследованиях *in vitro* и *in vivo* демонстрирует эффекты роста и ветвления дендритов нейронов, индуцирует апоптоз [19, 20], увеличивает поглощение глюкозы нейронами [21], определяет постнатальный нейрогенез и миелинизацию. Выработка инсулиноподобного фактора роста 1 в печени снижается на фоне цирроза [22], тогда как уровни соматотропного гормона гипофиза в популяции детей с циррозом в исследованиях были высокими [10].

У пациентов с циррозом печеночная энцефалопатия является проявлением декомпенсации наравне с кровотечением из расширенных вен пищевода или асцитом [23]. Патогенез ПЭ в настоящее время до конца не ясен. Предполагается связь развития ПЭ с накоплением аммиака, повышением циркулирующих и тканевых концентраций тканевого глутамина, что приводит к цитотоксическому отеку головного мозга и дисбалансу возбуждающей и тормозящей нейротрансмиттерных систем головного мозга [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паллиативная портоэнтеростомия по Касаи, проведенная до трансплантации печени, по данным нашего исследования, отрицательно влияет на когнитивные исходы. Дети, перенесшие двухэтапное лечение, нуждаются в программах раннего вмешательства для коррекции когнитивных, коммуникационных и речевых нарушений. Дети, получившие одноэтапное лечение билиарной атрезии, имеют лучшие показатели нервно-психического развития в течение года после трансплантации печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Мойсюк ЯГ, Ахаладзе ДГ, Цирульников ИЭ, Силина ОВ и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 54–62. *Gautier SV, Tsirolnikova OM, Moysyuk YaG, Akhaladze DG, Tsirolnikova IE, Silina OV et al. Liver transplantation in children: six-year experience analysis. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16 (3): 54–62. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-54-62.
2. Atkison PR et al. Long-term results of pediatric liver transplantation in a combined pediatric and adult transplant program. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2002; 166 (13): 1663–1671.
3. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet Lond Engl*. 2009; 374 (9702): 1704–1713. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6.
4. Разумовский АЮ, Дегтярева АВ, Куликова НВ, Рачков ВЕ, Ратников СА, Филиппова ЕА и др. Отдаленные результаты лечения детей с билиарной атрезией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (1): 46–55. *Razumovskiy AYU, Degtyareva AV, Kulikova NV, Rachkov VE, Ratnikov SA, Filippova EA et al. Remote results of treatment of biliary atresia in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2019; 64 (1): 46–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-46-55>.
5. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015; 7 (11): 1509–1520. doi: 10.4254/wjh.v7.i11.1509.
6. Кешишян ЕС. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатра. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. *Keshishyan ES. Ocenka psihomotornogo razvitiya rebenka rannego vozrasta v praktike pediatera*. М.: GEOTAR-Media, 2020. doi: 10.33029/9704-5831-0-OPR-2020-1-104.
7. Smith JA, Bidder RT, Gardner SM, Gray OP. Griffiths Scales of Mental Development and different users. *Child Care Health Dev*. 1980; 6 (1): 11–16. doi: 10.1111/j.1365-2214.1980.tb00792.x.
8. Coelho-Medeiros ME et al. M-CHAT-R/F Validation as a screening tool for early detection in children with autism spectrum disorder. *Rev Chil Pediatr*. 2019; 90 (5): 492–499. doi: 10.32641/rchped.v90i5.703.
9. Stewart SM, Uauy R, Waller DA, Kennard BD, Benser M, Andrews WS. Mental and motor development, social competence, and growth one year after successful pediatric liver transplantation. *J Pediatr*. 1989; 114 (4 Pt 1): 574–581. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80696-1.
10. Alonso EM. Growth and developmental considerations in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008; 14 (5): 585–591. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.21488>.
11. Stewart SM, Uauy R, Waller DA, Kennard BD, Andrews WS. Mental and motor development correlates in patients with end-stage biliary atresia awaiting liver transplantation. *Pediatrics*. 1987; 79 (6): 882–888.
12. Caudle SE, Katzenstein JM, Karpen S, McLin V. Developmental assessment of infants with biliary atresia: differences between boys and girls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55 (4): 384–389. doi: 10.1097/MPG.0b013e318259ed20.
13. Squires JE et al. Neurodevelopmental Outcomes in Preschool and School Aged Children With Biliary Atresia and Their Native Liver. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70 (1): 79–86. doi: 10.1097/MPG.0000000000002489.
14. Ee LC, Lloyd O, Beale K, Fawcett J, Cleghorn GJ. Academic potential and cognitive functioning of long-term survivors after childhood liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2014; 18 (3): 272–279. doi: 10.1111/petr.12246.
15. Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM Cognitive and Academic Outcomes after Pediatric Liver Transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) Results. *Am J Transplant*. 2011; 11 (2): 303–311. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03363.x>.
16. Bucuvalas JC et al. Risk of hearing impairment in pediatric liver transplant recipients: a single center study. *Pediatr Transplant*. 2003; 7 (4): 265–269. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.02054.x.
17. Wilasco MIA, Uribe-Cruz C, Santetti D, Pfaffenseller B, Dornelles CTL, da Silveira TR. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Children and Adolescents with Cirrhosis Due to Biliary Atresia. *Ann Nutr Metab*. 2016; 69 (1): 1–8. doi: 10.1159/000447364.
18. Pan W, Yu Y, Cain C.M., Nyberg F, Couraud P.O., Kastin A.J. Permeation of growth hormone across the blood-brain barrier. *Endocrinology*. 2005; 146 (11): 4898–4904. doi: 10.1210/en.2005-0587.
19. Van der Heide LP, Ramakers GMJ, Smidt MP. Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog Neurobiol*. 2006; 79 (4): 205–221. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.06.003.
20. McDonald JW, Goldberg MP, Gwag BJ, Chi SI, Choi DW. Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective

- oligodendrocyte death in cortical cultures. *Ann Neurol.* 1996; 40 (5): 750–758. doi: 10.1002/ana.410400511.
21. Bondy CA, Cheng CM. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur J Pharmacol.* 2004; 490 (1–3): 25–31. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.042.
 22. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Пашикова ИЕ, Макарова ЛВ, Можейко НП, Монахов АР, Шевченко ОП. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей – реципиентов печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 30 (4): 44–51. Kurabekova RM, Tsiroulnikova OM, Pashkova IE, Makarova LV, Mozheiko NP, Monakhov AR, Shevchenko OP. Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30 (4): 44–51. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51.
 23. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014; 61 (3): 642–659. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.
 24. Butterworth RF. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: The many faces of glutamine. *Mol Genet Metab.* 2014; 113 (1–2): 113–117. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.06.003.
 25. Павлов ЧС, Дамулин ИВ, Ивашкин ВТ. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26 (1): 44–53. Pavlov ChS, Damulin IV, Ivashkin VT. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26 (1): 44–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-44-53>.

Статья поступила в редакцию 17.06.2021 г.
The article was submitted to the journal on 17.06.2021