

Исходы HBV-ассоциированных хронических гепатитов у детей

Н.Ф. Файзуллоев¹, Н.М. Ходжаева²

¹ Академия медицинских наук Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан;

² Кафедра детских инфекционных болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В статье представлены результаты диспансерного наблюдения за 113 детьми с хроническими гепатитами В и D. Установлена прямая корреляционная зависимость течения ХГВ у детей от активности патологического процесса в печени, т.е. чем выше активность, тем тяжелее и длительнее протекает заболевание. Среди наблюдаемых детей с ХГВ клиническая и морфологическая картины цирроза печени и гепатокарциномы не были выявлены ни в одном случае, несмотря на заметные отклонения в гистоструктуре печени при выраженной степени активности патологического процесса. Установлен высокий процент ХГД в структуре хронических HBsAg-позитивных заболеваний печени (63,4%). У детей с ХГД минимальная активность патологического процесса констатирована в 24,5% случаев, высокая активность – в 62,7% и цирроз печени – у 13 (2,7%) больных. При ХГД, в отличие от ХГВ, у 80,4% больных наблюдались обострения патологического процесса. Стойкое и длительное повышение уровня печёночных аминотрансфераз зависело от гистологической и морфологической активности процесса в печени.

При диспансерном наблюдении за больными с хроническими вирусными гепатитами, наряду с общепринятым алгоритмом обследования и наблюдения, для прогнозирования неблагоприятных исходов у таких детей важно определение уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.

Ключевые слова: хронические гепатиты, цирроз печени, гепатобиопсия

Актуальность. Вирусные гепатиты остаются чрезвычайно актуальной и сложной проблемой медицинской науки и практического здравоохранения в связи с высокой заболеваемостью, значительной частотой формирования хронических форм патологии и неблагоприятных исходов, ограниченными возможностями специфической терапии и профилактики [1]. Эта проблема особенно актуальна в педиатрии, так как 60-80% от общей заболеваемости вирусными гепатитами приходится на детский возраст, а по распространённости вирусные гепатиты уступают лишь острым респираторным и кишечным инфекциям [1-3]. Значимость вопроса определяется, прежде всего, высоким риском формирования хронического гепатита с исходом в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Хронизация патологического процесса в печени наиболее часто развивается вследствие вирусного гепатита В (ВГВ) – одной из самых распространённых на земном шаре инфекций. В мире насчитывается более 2 млрд. человек, имеющих маркёры перенесённого ВГВ. По данным ВОЗ, около 400млн. человек являются хроническими носителями вируса гепатита В (HBV), более 1 млн. летальных исходов в мире ежегодно связано с заболеваниями, обусловленными HBV-инфекцией, включая ЦП и ГЦК [4].

Как известно, хронические вирусные заболевания печени развиваются в исходе вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи, среди которых вирусный гепатит D (Дельта, ВГД) занимает одно из ключевых мест, поскольку именно с ним связывают формирование тяжёлых и прогрессирующих форм патологии печени [5,6].

Особую актуальность и социальную значимость проблема HBV-ассоциированных гепатитов (ВГВ и ВГД) приобретает в странах высокоэндемичных по уровню носительства поверхностного антигена HBV, к которым также относится и Республика Таджикистан, где данный маркёр обнаруживается у 13,9% детей [7].

Цель исследования: определение распространённости, особенностей формирования отдалённых исходов хронических HBV-ассоциированных гепатитов у детей в гиперэндемичном регионе.

Материал и методы. Наблюдения и исследования проведены среди 113 детей с хроническим гепатитом В (ХГВ) и 102 – с хроническим гепатитом D (ХГД). Возраст детей колебался от 1 года до 14 лет. Клинические наблюдения проводили в течение 12 лет. При постановке диагноза, трактовке исходов



хронических вирусных гепатитов руководствовались Лос-Анджелесской классификацией (1994), согласно которой хронический персистирующий гепатит рассматривается как хронический гепатит минимальной активности, хронический активный гепатит – как хронический гепатит с высокой активностью. Критериями включения детей в исследование явились удерживающиеся клинические признаки вирусного гепатита в течение 6 и более месяцев, а также длительная гиперферментемия и антигенемия в биохимических анализах крови.

Из 113 детей с ХГВ у 85 (75,2%) констатирована минимальная активность, у 28 (24,8%) – высокая активность патологического процесса в печени.

Диагноз ХГВ ставился на основе анализа (длительность заболевания и HBs-антигенемии более 6 месяцев), клинических (длительная гепато-, иногда и спленомегалия, плотная консистенция печени, наличие характерных внепечёночных симптомов), биохимических (продолжительная гиперферментемия, повышение тимоловой, снижение сулемовой проб, повышение уровня связанного билирубина в период обострения, гипергамма- и гипоальбуминемия, высокие показатели циркулирующих иммунных комплексов), серологических (определение маркёров HBV: ДНК-полимеразы, анти-HBcIgM, HBsAg, HBeAg в сыворотке крови), а также результатов исследования морфологической структуры печени и ультразвукового исследования органа.

Если ХГВ с признаками дельта-суперинфекции длится более 6 месяцев, то это служит основанием трактовать заболевание как хронический гепатит D. О наличии ХГД свидетельствовали клинико-эпидемиологические данные и результаты лабораторных и инструментальных исследований. Подтверждением диагноза служило наличие маркёров HBV и вируса гепатита D (HDV) – РНК HDV, анти-дельта IgM и / или суммарных антител.

Следует подчеркнуть, что среди больных ХГВ и ХГД преобладали мальчики, по сравнению с девочками: соответственно 66 к 47 и 71 к 31.

Активность патологического процесса определяли, учитывая клинические проявления заболевания (наличие симптомов интоксикации, желтухи, лихорадки, носовых кровотечений), результаты лабораторных исследований (гипербилирубинемия, высокая активность аминотрансфераз, показатели циркулирующих иммунных комплексов, нарушение белково-синтетической функции печени, наличие HBeAg, анти-HBc IgM, анти-дельта IgM в высоких титрах, ДНК-полимеразы HBV, РНК-HDV). Важным индикатором активности ХГВ и ХГД и степени фиброзирования являлись морфологическая и ультразвуковая картины печени.

Гепатобиопсия проведена у 184 детей (у 93 – с ХГВ и 91 – с ХГД); 4 больным с ЦП морфологическое исследование осуществлено дважды.

При изучении полученного биологического материала обращалось внимание на степень дистрофии, некроза, фиброзирования, пролиферации ретикулярных клеток и звёздчатых эндотелиоцитов в портальных трактах, HBsAg, HBcAg, «песочной ядерной» гепатоцитов, целостность пограничной пластинки, состояние дольковой структуры печени, клеточного состава инфильтратов в паренхиме печени и в портальных трактах, присутствие орсеинположительных гранул.

Дети с ХГВ и ХГД были разделены на следующие возрастные группы: 0-1 год (6 мальчиков и 0 девочек), 1-3 года (53 и 9), 3-6 лет (40 и 43), 7-11 лет (12 и 34) и старше 11 лет (2 и 16, соответственно).

Катамнестическое наблюдение за детьми велось в кабинете диспансеризации, функционирующем при стационаре, в котором были впервые диагностированы эти патологии. Обследование проводилось через 10 дней, 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после выписки из стационара. При наличии патологических отклонений со стороны биохимических анализов крови, контроль больными осуществлялся ежемесячно. Обращалось внимание на динамику клинических проявлений заболевания, биохимических тестов, маркёров HBV и HDV, ультразвукового исследования.

Результаты и их обсуждение. У 85 детей, находившихся под катамнестическим наблюдением с диагнозом ХГВ минимальной активности, экстрапечёночные симптомы оставались без ощутимых изменений. Нормализация размеров печени констатирована у 15,3% детей, селезёнки – у 84,8%. Тимоловая и сулемовая пробы у 78,0% больных достигли допустимых параметров. Допустимый уровень циркулирующих иммунных комплексов отмечен у 39,0% детей. Гипоальбуминемия исчезла у всех, гипербетаглобулинемия – у 45,0%, гипергаммаглобулинемия – у ¼ больных.

Анализ длительного диспансерного наблюдения показал, что при ХГВ минимальной активности у 60,0% больных наступает стойкая ремиссия, характеризующаяся нормализацией биохимических показателей (прежде всего АЛТ и АСТ) при наличии HBs-антигенемии и гепатомегалии, у остальных заболевание протекает с непродолжительными ремиссиями (22,4%) или без них (17,6%).

В процессе катамнестического наблюдения за 28 больными с ХГВ высокой активности отмечена нормализация размеров печени у 10,7% детей, селезёнки – у 39,2%, тимоловая проба достигла допустимого уровня у 52,2%, сулемовая – у 22,2%. Нормализация уровня циркулирующих иммунных комплексов



констатирована лишь у 2 детей, восстановление эхогепатографической картины – только у 4. У 67,9% детей патологический процесс сопровождался постоянным повышением активности гепатоцеллюлярных ферментов, но показатели АСТ и АЛТ, при этом, не превышали 2-3 ммоль/чл. Только у 28,6% детей к 3-5 годам наблюдения констатирована стойкая или непродолжительная ремиссия.

Следовательно, при ХГВ у детей катamnестическое наблюдение следует проводить с учётом динамики клинических проявлений заболеваний, результатов биохимических тестов, определения маркёров HBV, результатов ультразвукового исследования печени и, по возможности, повторных биопсий. Важное место также занимает контроль за динамикой показателей уровня циркулирующих иммунных комплексов, которые совместно с данными лабораторных исследований и ультразвукового сканирования с большой долей вероятности позволяют определить степень активности патологического процесса в печени и вероятность формирования неблагоприятных исходов вирусного гепатита В. Об информативности определения циркулирующих иммунных комплексов свидетельствует тот факт, что показатели имели статистически достоверную разницу ($p < 0,01$) в зависимости от активности ХГВ. Информативность ультразвукового метода для диагностики хронического гепатита В и его отдалённых последствий также не вызывает сомнений, о чём свидетельствует совпадение в эхографической картине большинства случаев с результатами морфологического исследования гепатобиопсий, что чрезвычайно важно в педиатрической практике, когда проведение пожизненной пункционной биопсии печени, по целому ряду причин, не представляется возможным.

При изучении полового состава больных удалось установить, что среди детей с ХГВ мальчиков больше, чем девочек, что согласуется с данными, полученными другими авторами. Это обстоятельство говорит о существовании сцепленного с полом фактора, с которым связаны условия формирования ХГВ [1-3].

Среди наблюдаемых детей с ХГВ клиническая и морфологическая картина ЦП не была выявлена ни в одном случае, несмотря на заметные отклонения в гистоструктуре печени, вплоть до изменений в пограничной пластинке при выраженной степени активности патологического процесса. Полученные нами данные совпадают с мнением многих авторов о том, что ХГВ имеет более благоприятное течение и исходы [4]. По данным В.Ф. Учайкина и соавт. (2001), ЦП в исходе 5-10-летнего наблюдения за детьми с ХГВ формировался у 0,8% больных. При этом авторы приходят к заключению о том, что данный исход формировался на фоне сопутствующей, либо продолжающейся патологии печени [1].

За период диспансерного наблюдения за детьми с ХГВ ни одного случая формирования ГЦК не отмечено, хотя в литературе имеются сведения о том, что эта патология чаще обнаруживается у детей азиатского происхождения [7]. Можно предположить, что для развития ЦП и первичного рака печени в исходе ХГВ у детей необходим дополнительный период времени. В этой связи, на наш взгляд, наблюдения за этой категорией детей необходимо продолжать до полного исчезновения клинико-лабораторных отклонений и нормализации картины ультразвукового сканирования, так как из-за инapparантного течения эти неблагоприятные исходы могут быть диагностированы в поздние сроки на финальной стадии заболевания. Не исключена возможность, что процесс формирования ЦП и ГКЦ начинается в детстве инapparантно и заканчивается в более поздние сроки. Это обстоятельство подчёркивает важность преемственности в работе педиатрической и взрослой служб здравоохранения в решении вопросов раннего выявления неблагоприятных исходов ХГВ.

Анализ полученных данных показал высокий процент ХГД в структуре хронических HBsAg-позитивных заболеваний печени (63,4%), что значительно превышает удельный вес данной патологии в благополучном по HB-вирусной инфекции регионе – Москве (14,3%). О широком распространении ХГД среди детей с хроническими HBsAg-позитивными гепатитами (73,4% и 76,0%, соответственно) свидетельствуют данные, поступившие из стран Центрально-Азиатского региона. Результаты наших исследований подтверждают данные авторов [4-6] и дают основание говорить о существовании связи между распространённостью HB-вирусной инфекции и гепатита D на территории высокой активности эпидемического процесса.

Из 102 детей с ХГД минимальная активность патологического процесса констатирована у 25 (24,5%), высокая активность – у 64 (62,7%) и ЦП – у 13 (2,7%).

Касаясь возрастных особенностей ХГД, необходимо отметить, что данная патология, в отличие от ХГВ, часто встречается у детей старше 7 лет (около 50,0%). Это обстоятельство связано с длительностью циркуляции HBV и/или HBsAg при ХГВ, повышающего вероятность заражения ребёнка дельта-вирусом. Существует также мнение о том, что данное явление связано с возрастными особенностями иммунного ответа.

В процессе диспансерного прослеживания выяснилось, что многие внепечёчные признаки при ХГД сохранялись, но размеры печени у многих детей (преимущественно, при минимальной активности) сокращались на 2-3 см; спленомегалия у этой категории больных нивелировалась во всех случаях, при высокой активности селезёнка не пальпировалась только у 18 (33,3%) детей, при ЦП гепатоспленоме-



галия была постоянным симптомом заболевания за весь период наблюдения.

В ходе катamnестического наблюдения обострения при ХГД констатированы у 80,4% детей, в том числе с желтухой – у 48,0% (в основном при высокой активности гепатита и ЦП). У 16,7% детей обострения наблюдались дважды, у 9,8% – три и более раз. Отсутствие в сыворотке крови анти-HAV IgM позволило исключить суперинфекцию вирусным гепатитом А у всех этих детей.

Гипербилирубинемия, развивающаяся в связи с обострением заболевания, исчезла у 40,0% детей в течение одного месяца, у 45,7% – 6 месяцев и у 14,3% – одного года.

Под наблюдением находилась девочка 9 лет с морфологически верифицированным ХГД высокой степени активности, у которой гипербилирубинемия сохранялась в течение 4-х лет.

У 36,0% детей с ХГД минимальной активности, у 89,1% больных – с высокой степенью активности и у 86,4% – с ЦП констатировано стойкое повышение уровня АСТ и АЛТ, у остальных – кратковременная нормализация этих показателей. Уровень циркулирующих иммунных комплексов достиг допустимых границ у 23,5% больных при минимальной степени активности ХГВ, у 15,1% детей – при высокой активности заболевания; при ЦП положительная динамика не выявлена ни у одного ребёнка.

Ультразвуковое исследование печени положительную динамику не выявило, наоборот, у 2-х детей эхогенная картина ухудшилась при ХГД высокой активности.

Повторная биопсия печени, проведённая у 4-х детей, констатировала гистологическую картину ЦП (наряду с изменениями, свойственными гепатиту высокой активности, были обнаружены выраженные некрозы гепатоцитов, клеточные инфильтраты внутри долек, деформация портальных трактов, наличие грубых соединительно-тканевых септ и появление ложных долек различных форм и размеров); у троих детей морфологическая картина первой гепатобиопсии соответствовала хроническому гепатиту высокой активности с переходом в ЦП, у одного – хроническому гепатиту высокой активности.

Таким образом, ХГД, в отличие от ХГВ, свойственны более упорное течение с продолжительными, нередко повторяющимися, обострениями, а также высокий удельный вес агрессивных форм болезни с эволюционированием в ЦП. Это обстоятельство диктует необходимость создания широкой сети специализированных лечебно-консультативных центров с привлечением инфекционистов, морфологов, иммунологов и детских хирургов для своевременной диагностики неблагоприятных исходов и проведения адекватной терапии детям с хроническими вирусными гепатитами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф.Учайкин, Н.И.Нисевич, Т.В.Чердниченко // М.: Новая волна. – 2001. – 431 с.
2. Горячева Л.Г. Особенности диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С у детей, инфицированных на первом году жизни / Л.Г.Горячева, А.Л.Мукомолова // Вестник СПбМА им. И.И. Мечникова. – 2005. – №2. – С. 57-62.
3. Горячева Л.Г. Течение хронического гепатита В у детей, рождённых от матерей с НВ-вирусной инфекцией // Л.Г.Горячева, И.В.Шилова, С.М.Харит // Детские инфекции. – 2015. – Т.4, №2. – С. 22-25.
4. Нечаев В.В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее / В.В.Нечаев, С.Л.Мукомолов, В.Ю.Назаров // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №3. – С. 4-9.
5. Хронический гепатит D (Д, Дельта): клиническая характеристика, течение и прогноз / Д.Т. Абдурахманов [и др.] // Клиническая гепатология. – 2009. – №1. – С. 47-50.
6. Гистологическая оценка стадии и степени хронического гепатита / K.Ishak [и др.] // Клиническая гепатология. – 2010. – №2. – С. 8-11.
7. Мироджов Г.К. Хронический гепатит и цирроз печени вируса Дельта / Г.К. Мироджов, Х.К. Рахимова // Душанбе. – 2014. – 119 с.



Summary

Outcomes of HBV-related chronic hepatitis in children

N.F. Faizulloev¹, N.M. Hojaeva²

¹ Academy of Medical Sciences Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan;

² Chair of Pediatric Infectious Diseases Avicenna TSMU

The article presents the results of dispensary follow-up of 113 children with chronic hepatitis B and D. A direct correlation of currency CHB in children from the activity of the pathological process in the liver is established, the more higher activity, the more harder and longer disease occurs. Among the observed children with chronic hepatitis B clinical and morphological picture of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma were not identified in any case, despite the noticeable deviations in the liver in severe histological degree of pathological process activity. Established a high percentage of CHD in the structure of chronic HBsAg-positive liver disease (63,4%). In children with minimal activity CHD ascertained pathological process was in 24,5%, high activity – in 62,7% and in cirrhosis – in 13 (2,7%) patients. In CHD unlike CHB, in 80,4% of patients was observed an exacerbation of the pathological process. Persistent and prolonged increase of hepatic aminotransferases depend on histological and morphological activity of liver.

At the dispensary observation of patients with chronic viral hepatitis, along with the accepted algorithm of examination and observation, to predict adverse outcomes in these children it is important to determine the level of circulating immune complexes in the blood serum.

Key words: chronic hepatitis, cirrhosis, hepatic biopsy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ходжаева Нигина Мурадовна – заведующая
кафедрой детских инфекционных болезней ТГМУ;
Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
E-mail: nigina51@rambler.ru