

М.Ф. Денисова, д.м.н., професор, А.Г. Цыпкун, д.м.н., професор, Н.Н. Музыка, к.м.н., Н.В. Чернега, к.м.н., М.Б. Дыба, к.м.н.,
 ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

Особенности течения хронических вирусных гепатитов у детей на современном этапе

Вирусные гепатиты, занимая одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, относятся к наиболее актуальным проблемам здравоохранения всех стран мира.

Латентное течение и малосимптомность клиники хронических вирусных гепатитов (ХВГ) становятся причиной поздней их диагностики, высокого риска трансформации в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, что увеличивает уровень инвалидизации и летальности среди детского населения.

Поэтому актуальными сегодня являются исследования по углублению знаний о патофизиологических механизмах хронизации воспалительного процесса в печени с целью усовершенствования методов лечения хронических вирусных гепатитов.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 150 детей с ХВГ (из них 80 с ХВГ В, 70 – с ХВГ С) в фазе репликации. Установление этиологии гепатитов базировалось на определении серологических маркеров вируса гепатита С (анти HCV IgM, анти HCV IgG иммуноферментным методом, РНК HCV – методом полимеразной цепной реакции) и вируса гепатита В (HBsAg, HBeAg, анти HBc IgM, анти HBc IgG – иммуноферментным методом, ДНК HBV – методом полимеразной цепной реакции).

У всех детей определяли показатели общепринятых лабораторных методов исследований (общий анализ крови, мочи, копрограмма), биохимических тестов обследования, характеризующих синдромы цитолиза (активность АЛТ, АСТ, альдолазы, лактатдегидрогеназы, уровня билирубина – преимущественно прямой фракции), холестаза (активность щелочной фосфатазы, уровень билирубина, холестерина, фосфолипидов, β-липопротеидов), печеночно-клеточной недостаточности (содержание альбумина, протромбина, холестерина), иммуновоспалительного синдрома (уровень γ-глобулинов, сывороточных IgA, M, G, показатель тимолевой пробы). Всем больным проводилась ультрасонография и доплерометрия.

Определение концентрации провоспалительного цитокина TNF и его растворимых рецепторов sTNF R1 и sTNF R2 в сыворотке крови проводилось методами иммуноферментного анализа ELISA.

Содержание оксида азота (NO) оценивали по уровню в сыворотке крови и в моче продуктов его метаболизма – суммарных нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃) – методом спектрофотометрии с использованием реактива Грисса.

Диагностика эндотоксикоза проводилась по оригинальным методикам, позволяющим определять механизмы продукции токсинов, размеры молекул токсинов с фракциями крови, состояние

антиоксидантных адаптогенных систем плазмы крови.

Для характеристики процессов обмена соединительной ткани в сыворотке крови и в моче определяли уровень продуктов ее распада. Концентрацию в сыворотке крови различных форм гидроксипролина (свободной, пептидосвязанной, белковосвязанной) определяли микрометодом Т.П. Кузнецовой (1982), уровень гидроксипролина в суточной моче методом В.В. Галузова (1990), активность эластазы методом К.Н. Веремеенко и соавт. (1991).

Уровень тромбосана в сыворотке крови определяли фотометром в единицах пг/мл.

Результаты

Изучение возрастно-половых особенностей обследованных детей показало, что ХВГ В чаще впервые был диагностирован у детей 7-12 лет (40% случаев), в то время как ХВГ С в 54% случаев впервые был выявлен у подростков 12-18 лет. Эти данные совпадают с публикациями в литературе о латентном малосимптомном течении гепатитов, обусловленных HCV-инфекцией.

Независимо от этиологии ХВГ среди обследованных преобладали мальчики (69% и 58% соответственно при ХВГ В и ХВГ С), что, по мнению ряда исследователей, может быть обусловлено негативным влиянием андрогенов на иммунную систему больного.

Острый гепатит в дебюте болезни встречается редко – в 19 и у 10% случаев соответственно при ХВГ В и ХВГ С. Установленные в анамнезе жизни больных пути инфицирования вирусами гепатитов В и С имели свои различия. У детей, больных ХВГ С, инфузионная терапия и хирургические вмешательства как факторы риска инфицирования встречались достоверно чаще, чем у больных ХВГ В (29-24% и 13-11% соответственно).

Характерным для изученных типов вирусных гепатитов у детей и подростков является формирование первично-хронических форм заболевания (80,6

и 90% соответственно при ХВГ В и ХВГ С). Подавляющее большинство первично-хронических форм гепатитов В и С характеризовались отсутствием активности воспалительного процесса либо минимальной степенью активности, что еще раз подчеркивает сложность диагностики и особенности течения данной патологии у детей на современном этапе.

Проведенный анализ жалоб и данных объективного статуса больных показал, что наиболее распространенным клиническим признаком ХВГ является синдром хронической неспецифической интоксикации, частота которого была несколько реже у детей с ХВГ С (у 65% больных) по сравнению с обследованными детьми с ХВГ В (у 78%).

Диспепсический и болевой абдоминальный синдромы с большей частотой выявлялись у детей с ХВГ В и были обусловлены сопутствующей патологией органов пищеварения (хронические гастриты, хронические холециститы, дискинезии желчного пузыря).

Изучение биохимических печеночных синдромов в фазе репликации/реактивации вирусов показало преимущественную частоту 2 из 4 описанных – цитолиза (53 и 61% случаев соответственно ХВГ В и ХВГ С) и мезенхимально-воспалительного (39 и 43% соответственно). Однако количественные характеристики этих синдромов в зависимости от этиологии имели свои различия. Репликативная фаза ХВГ В у 33% больных характеризовалась минимальной степенью активности гепатита и у 54,2% – умеренной активностью. Аналогичная степень активности диагностирована соответственно у 60 и у 20% детей с ХВГ С.

Гепатомегалия, малые печеночные знаки были диагностированы у 52 и 44% больных соответственно при ХВГ В и ХВГ С.

По данным литературы, у больных с HBV, HCV-инфекциями существует ряд внепеченочных поражений, которые сочетаются с HBV, HCV-инфекциями и обозначаются термином



М.Ф. Денисова

«печеночная гломерулопатия». Нами на основе исследования проанализированы результаты общего анализа мочи, проб по Зимницкому и Нечипоренко, данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Частота выявления гломерулопатий у детей с ХВГ В составляла 30%, у больных ХВГ С – 25%. Клиническая манифестация гломерулопатий в одних случаях (в 5%) была представлена нефротическим синдромом (отеки, гиперхолестеринемия, протеинурия), у других – бессимптомной протеинурией либо гематурией (15% случаев). У 30% больных ХВГ С по данным УЗИ регистрировалось уплотнение чашечно-лоханочной системы, либо паренхимы почек. У 11% больных ХВГ В и у 8% больных ХВГ С поражение почек укладывалось в понятие мочевого синдрома – изменения в общем анализе мочи в виде 2-3-кратного повышения белка, в мочевом осадке – единичные лейкоциты, эритроциты, гиалиновые цилиндры. Следует отметить, что наличие патологических изменений в почках у детей с ХВГ коррелировало со степенью активности воспалительного процесса.

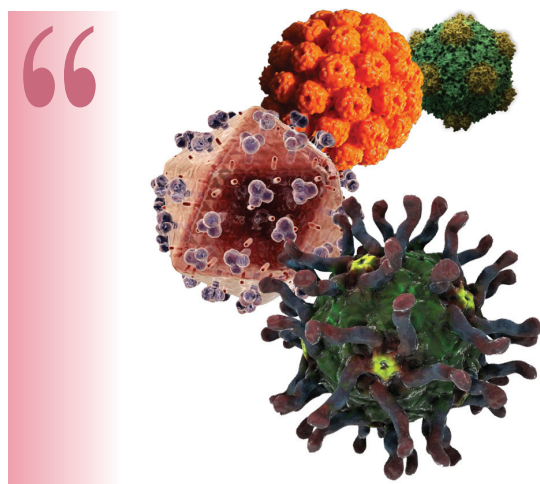
В последние годы много внимания исследователи уделяют изучению факторов больного и вируса в формировании этиологических и индивидуальных особенностей хронических вирусных заболеваний печени. Среди факторов больного для прогнозирования течения заболевания имеют значение пол пациента, его возраст на момент инфицирования, длительность заболевания, наличие лишнего веса и сопутствующих заболеваний. Значительно менее исследованы факторы вируса: штамм вируса гепатита В (HBe Ag+, либо HBe Ag-), генотип вируса гепатита С, уровень вирусной нагрузки.

По нашим данным, у большинства обследованных пациентов с HBV-инфекцией (70%) был выявлен дикий штамм вируса гепатита В, у 30% – мутантный.

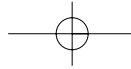
Клинические наблюдения исследователей показали, что отрицательный вариант гепатита имеет прогрессирующее течение, требует более длительных курсов противовирусной терапии, что представляется существенным для прогноза болезни с учетом выявления заболевания в детском возрасте.

Одним из факторов, прогнозирующих эффективность этиотропной терапии, является уровень вирусной нагрузки (количество копий ДНК и РНК в 1 мл крови).

У большинства обследованных нами больных (60%) уровень вирусной нагрузки колебался в пределах 10⁴-10⁶ копий/мл, у 28% детей уровень вирусной нагрузки был <10⁴ копий/мл и только



“ Вирусные гепатиты – наиболее распространенные и довольно опасные инфекционные заболевания печени. Наиболее часто данное заболевание вызывается вирусами. Вирусы гепатита отличаются по молекулярным и биохимическим признакам. Хронические заболевания печени (чаще всего гепатиты В и С) входят в десятку основных причин смертности в мире. ”



12% больных имели высокий уровень вирусной нагрузки – $>10^7$ копий/мл.

Установленные различия клинико-параclinical признаков в зависимости от этиологии хронического гепатита обосновали целесообразность изучения уровня провоспалительных цитокинов, определяющих формирование вышеуказанной симптоматики и лабораторных показателей.

Результаты проведенных исследований суммированы в таблице 1.

Согласно полученным данным у всех детей, больных ХВГ В, установлено повышение изученных показателей провоспалительного цитокина TNF независимо от степени активности воспалительного процесса ($p<0,05$), однако достоверных различий у больных с минимальной и умеренной активностью гепатита отмечено не было ($p>0,05$).

В группе детей с ХВГ С достоверное повышение TNF и sTNF R1 по сравнению со здоровыми детьми выявлено только при умеренной активности процесса ($p<0,05$), которая, по нашим данным, встречается у 20% больных. У детей с минимальной активностью гепатита (а их 60% среди всех обследованных) различий изученных показателей в сравнении со здоровыми детьми не установлено ($p>0,05$). В то же время уровень TNF и его растворимых рецепторов имел существенное отличие от аналогичных показателей у больных с ХВГ В ($p<0,05$), чем, по-видимому, можно объяснить более скудную клиническую симптоматику при ХВГ С.

Для уточнения патофизиологии интоксикационного синдрома при хронических вирусных гепатитах, определяющего характерные жалобы больных на слабость, быструю утомляемость, снижение физической работоспособности, концентрации внимания и др., нами проведено изучение механизмов формирования и реализации токсемии в зависимости от этиологии и активности гепатитов В и С (табл. 2).

Анализ результатов проведенных исследований позволил констатировать, что механизмы формирования и реализации токсемии имеют ряд общих характеристик, а именно компенсированное состояние антиоксидантных адаптационных систем плазмы крови, преобладание прочной связи токсинов с фракциями крови, так и различий между собой. Так, при ХВГ В в основе продукции токсинов лежит резорбтивный механизм, наиболее высокий потенциал повреждающего действия оказывают токсины с размером молекул >200 нм. При ХВГ С процессы токсинообразования характеризуются двумя равнозначными механизмами – инфекционным и резорбтивным, наиболее высокий потенциал повреждающих свойств имеют токсины с размерами молекул 10–200 нм.

Проведенные в предыдущие годы изучение особенностей печеночной гемодинамики выявило существенное ее нарушение, на что указывали изменения микроциркуляторного русла печени, показателей объемного кровотока в воротной вене, скорости кровотока в v. hepatis, а. hepatica, а также их диаметра, что могло быть обусловлено дисбалансом вазоактивных субстанций синтезируемым эндотелием сосудов. Наше предположение нашло подтверждение при изучении уровня вазоконстриктора (тромбоксана A_2) и вазодилататора (оксида азота) у больных с ХВГ В и ХВГ С (табл. 3).

Согласно полученным данным концентрация вазоконстриктора тромбоксана A_2 при ХВГ В была повышенной

Таблица 1. Средний уровень содержания цитокина TNF и его рецепторов в сыворотке крови (pg/ml, ng/ml) у детей с ХВГ В и ХВГ С в зависимости от активности воспалительного процесса

Группы обследованных	TNF	sTNF R1	sTNF R2
Здоровые дети (n=30)	3,62±0,42	1,94±0,23	7,71±0,42
Больные ХВГ В: - с минимальной активностью гепатита (n=50)	8,50±0,24*,**	3,41±0,38*,**	10,53±0,38*,**
- с умеренной активностью гепатита (n=30)	9,48±0,43*	3,90±0,44*	10,78±0,52*,**
Больные ХВГ С: - с минимальной активностью гепатита (n=50)	3,61±0,21	1,93±0,31	7,31±0,33
- с умеренной активностью гепатита (n=20)	4,69±0,33*	2,93±0,22*	8,10±0,18

* Различия достоверны с показателями здоровых детей ($p<0,05$).

** Различия достоверны с показателями аналогичных групп больных ХВГ С ($p<0,05$).

Таблица 2. Частота встречаемости эндотоксикоза (%) у больных с ХВГ В и ХВГ С

Показатели	ХВГ В (n=41)	ХВГ С (n=33)
1. Механизмы продукции токсинов:		
а) резорбтивный	60,9	36,4
б) инфекционный	26,8	39,4
в) дисметаболический	12,3	24,2
2. Степень эндотоксикоза:		
а) тяжелая (ЦАЛ $>40\%$)	70,73	57,57
б) среднетяжелая (30% $<$ ЦАЛ $<$ 40%)	24,39	33,33
в) легкая (20% $<$ ЦАЛ $<$ 30%)	4,87	9,09
3. Характер связи токсинов с фракциями крови:		
а) прочная	58,5	54,5
б) непрочная	41,5	45,4
4. Состояние адаптационных систем плазмы крови:		
а) компенсация	78,0	81,7
б) декомпенсация	21,9	18,3

Таблица 3. Концентрация тромбоксана A_2 в сыворотке крови (пг/мл), NO_x – в крови и в моче (мкмоль/л) у детей с ХВГ В и ХВГ С в зависимости от степени активности воспалительного процесса

Степень активности гепатита	Показатели		
	Тромбоксан A_2	NO_x крови	NO_x мочи
ХВГ В			
- минимальная	483,0±12,0*	18,4±2,3	23,76±1,15*
- умеренная	546,0±8,0*	14,5±3,2	29,0±1,17*
ХВГ С			
- минимальная	425,0±68,0	19,31±0,94	24,46±1,20*
- умеренная	453,0±25,0*	21,2±1,02	18,12±1,89*
Здоровые дети (n=20)	280,0±38,0		51,09±5,35

* Достоверность различий с показателями здоровых детей ($p<0,05$).

независимо от степени активности воспалительного процесса ($p<0,05$), не имея при этом достоверных различий при минимально и умеренно активном гепатите ХВГ С ($p>0,05$).

Со степенью активности воспалительного процесса, как показали наши исследования, тесно связаны процессы коллагенообразования, которые оценивались по уровню экскреции гидроксипролина с мочой, содержанию его фракций в сыворотке крови (белоксвязанный, пептидосвязанный, свободный и общий), активности эластазы в сыворотке крови.

Результаты проведенных исследований свидетельствовали о значительных нарушениях обмена коллагена, особенности которого зависели от этиологии и активности гепатита. Так, характерным для ХВГ В является активный метаболизм незрелого коллагена и повышение активности эластазы, в то время как при ХВГ С наблюдается повышенный синтез труднорастворимых составных частей внеклеточного матрикса печени. При сопоставлении показателей обмена коллагена с результатами гистологических и

иммуногистохимических исследований биопатов печени установлено, что у детей с ХВГ С в отличие от ХВГ В, несмотря на минимальную и умеренную активность воспалительного процесса, имеет место более активный склерогенез с преобладанием коллагена I типа, что может указывать на несбалансированность процессов фиброгенеза при хронических гепатитах вирусной этиологии.

Заключение

Согласно анализу результатов проведенных исследований в настоящее время, несмотря на проводимую вакцинацию против гепатита В, данная патология имеет большой удельный вес в структуре вирусных болезней печени – 40,3%. Среди известных на сегодня путей инфицирования вирусами гепатитов В и С преобладают гемотрансфузии и хирургические вмешательства. ХВГ независимо от этиологии чаще встречается у мальчиков, имея в то же время возрастные различия – большая частота выявления HCV-инфекции в подростковом возрасте подтверждает описанное в литературе ларвированное

течение болезни, что и определяет необходимость разработки скрининговых программ для раннего выявления ХВГ С у детей всех возрастных групп. Такие же меры мы считаем целесообразными и по отношению к ХВГ В.

В 70% случаев дети и подростки инфицируются диким штаммом вируса гепатита В, однако в 30% случаев выявляется мутантный штамм вируса гепатита В, что, согласно данным литературы, прогнозирует прогрессирующий характер течения болезни и низкую эффективность противовирусной терапии. К таким же неблагоприятным факторам в плане прогноза терапии относятся и высокий уровень вирусной нагрузки ($>10^7$ копий/мл), диагностированный у 12% детей с ХВГ В.

Субъективные и объективные клинико-параclinical признаки (гепатомегалия, «малые печеночные» знаки), цитолитический и иммуновоспалительный синдромы определяются в первую очередь цитокиновым статусом больных, а именно большей частотой повышенного уровня одного из основных провоспалительных цитокинов – TNF у детей с ХВГ В по сравнению с больными ХВГ С. Аналогичные различия отмечены и при изучении показателей эндотоксикоза, обусловленные, с нашей точки зрения, разными механизмами образования токсинов.

С активностью воспалительного процесса ассоциированы и процессы фиброгенеза, имеющего при ХВГ В и С как количественные, так и качественные изменения состава экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ). Высказана в литературе точка зрения о том, что снижение деградации элементов ЭКМ является следствием перевысвобождения их специфических ингибиторов, определяет перспективность научных исследований в этом направлении, как и изучения факторов, стимулирующих процессы коллагенообразования, характерные не только для фазы репликации вируса, но и фазы интеграции инфекционного процесса.

По нашим данным, хронические вирусные гепатиты В и С сопровождаются повреждением эндотелия сосудов, приводящего к дисбалансу синтеза вазоактивных субстанций, участвующих не только в регуляции тонуса сосудов, но и обладающих антифибротической активностью (оксид азота). Характерно, что концентрации и тромбоксана A_2 , и оксида азота не имели различий в зависимости от этиологии гепатита, а коррелировали со степенью активности гепатита.

Таким образом, с помощью проведенных исследований найдены клинико-параclinical различия ХВГ В и С у детей, установлена взаимосвязь между нарушением процессов коллагенообразования, повреждения эндотелия, формирования эндотоксикоза и степенью активности гепатита. Полученные данные обосновывают перспективность научных исследований по изучению механизмов прогрессирования хронических вирусных гепатитов в детском возрасте, что может быть в дальнейшем использовано для оптимизации патогенетической терапии, разработки алгоритмов прогноза течения и исходов заболеваний, совершенствования медицинской помощи детям с данной патологией.

Список литературы находится в редакции.

31

