

Клинико-морфологические особенности при хроническом гепатите С у детей раннего возраста

М. М. Котович¹, Ф. К. МАНЕРОВ¹, Н. А. КАРНАУХОВА²

ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей МЗ РФ¹,
ГБУЗ РХ Республиканская клиническая больница им. Г. Я. Ремишевской²

На основании наблюдения за 37 детьми раннего возраста представлена клиническая и морфологическая картина хронического вирусного гепатита С в зависимости от пути инфицирования: перинатальный — 24 ребенка (1 группа) и не перинатальный — 13 пациентов (2 группа). В 1 группе у части детей отмечалось нарушение физического развития и синдром мальабсорбции. Биохимическая активность была преимущественно минимальная у детей 1 группы и низкая у пациентов 2 группы. Гистологические изменения в ткани печени были выявлены у всех детей раннего возраста с ХГС. Воспалительная активность в ткани печени оказалась более выраженной у детей 2 группы, а степень фиброза — в 1 группе больных. При перинатальной инфекции выявлена прямая корреляционная связь между повышением АЛТ и АСТ и наличием фиброза в ткани печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, дети раннего возраста, клинические и морфологические изменения

Features of Clinical Course and Morphological Changes of Chronic Hepatitis C in Infants

М. М. Kotovich¹, F. K. Manerov¹, N. A. Karnauhova²

Novokuznetsk State Medical Institute¹, Republican Clinical Hospital named after G.Ya. Remishevskaya²

The authors have observed 37 young children with chronic viral hepatitis C of different route: perinatal — 24 children (group 1) and not perinatal — 13 patients (group 2). The clinical picture and morphological pattern of the infection depending on the route of the infection have been presented. In case of perinatal infection, some children showed physical developmental disabilities and malabsorption syndrome. The biochemical activity was predominantly minimal in group 1 and low in group 2. Histological changes in liver tissue were revealed in all the young children with chronic hepatitis C. However, the inflammatory activity in the liver tissue is more prominent in children of the group 2, and the degree of fibrosis is more prominent in children from group 1. Only in case of perinatal infection the direct correlation between elevated levels of ALT and AST and the presence of fibrosis in the liver tissue has been revealed.

Key words: chronic hepatitis C, infants, clinical and morphological changes

Контактная информация: Котович Марина Михайловна — д.м.н., проф. каф. педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий институт усовершенствования врачей»; 654005, Новокузнецк, ул. Строителей, 5; (3843) 73-46-91, kotovichmm@yandex.ru

УДК 616.36-022:578.891

Хроническая инфекция вируса гепатита С (ВГС) у детей интенсивно изучается ввиду возможности неблагоприятных последствий, возникающих уже в молодом возрасте [1–4]. В то же время исследованию клинической симптоматики и особенно гистологических изменений в ткани печени у детей раннего возраста посвящены лишь единичные работы [3, 5]. В первые годы жизни значение в исходе болезней печени, помимо вирусных гепатитов В и С, имеют инфекции, формирующие TORCH-синдром, врожденные аномалии обмена веществ и пороки развития желчевыводящих путей. Вышеуказанное отражает особенности хронических болезней печени у детей раннего возраста, которые необходимо учитывать, формируя диагноз и назначая лечение. Современный эпидемиологический процесс инфекции гепатита С у детей в России, как и во всем мире, характеризуется значительным числом «новых» случаев в результате перинатального инфицирования, за счет роста инфицированности женщин детородного возраста и возможности (4–10%) перинатальной передачи вируса от матери к ребенку [6–8]. У детей раннего возраста имеют место и другие пути инфицирования (гемотрансфузии, оперативные и парентеральные вмешательства), причем, как и в случае перинатальной инфекции, происходит формирование первично хронических процессов [2, 8–10]. На сегодняшний день не существует единого мнения по поводу проведения активной противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) у маленьких детей [7, 9, 11]. Одной из основных причин выжидательной тактики, наряду с возможностью спонтанной санации, является недостаточная изученность проблемы. В то же время в единичных проспективных исследованиях указана высокая возможность ранних печеночных осложнений при инфицировании ВГС в первые годы

жизни, что, вероятно обусловлено более высокой скоростью формирования фиброза у маленьких детей [3, 4, 12].

Цель настоящей работы — изучить и представить сравнительную клиническую и лабораторную симптоматику, гистологические данные ХГС у детей раннего возраста в зависимости от пути инфицирования (перинатальный — не перинатальный).

Материалы и методы исследования

Сбор информации осуществлялся в соматических стационарах г. Новокузнецка и Абакана, куда направлялись больные с ХГС от участковых педиатров, инфекционистов и гастроэнтерологов. Дети направлялись по выявленному факту материнской инфекции без учета жалоб и клинико-лабораторных проявлений, при выявлении гепатомегалии и/или спленомегалии, повышении аминотрансфераз при неизвестном анамнезе матери; случайно выявляемые пациенты, имеющие другие причины для обследования в педиатрическом стационаре или поликлинике. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденная инфекция ВГС у ребенка и мамы (наличие анти-ВГС, РНК ВГС и одинакового генотипа у ребенка и матери) в случае перинатального инфицирования; подтвержденная инфекция ВГС у ребенка (парентеральный анамнез, выявление анти-ВГС, РНК ВГС на протяжении 6 месяцев); АЛТ/АСТ $\geq$ нормальным значениям; возможность наблюдения за детьми не менее 6 месяцев; наличие информированного согласия родителей на проведение инвазивных процедур.

Критериями исключения являлись: микст-инфекция другими гепатотропными вирусами; наличие TORCH-синдрома, ВИЧ-инфекции у ребенка, выявленные пороки развития желчевыводящих путей и врожденные нарушения метаболизма.

Таблица 1. Клинические проявления ХГС у детей раннего возраста

Клинические признаки	Количество больных				p*
	1 группа (n = 24)		2 группа (n = 13)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Низкое физическое развитие	8	33	—	—	0,01
Астенический синдром	—	—	3	23,1	0,01
Гепатомегалия	14	58,3	5	38,5	0,248
Спленомегалия	7	29,2	4	30,8	0,918
Синдром нарушенного всасывания	4	16,7	1	7,7	0,445
Внепеченочные знаки	—	—	—	—	

*p — различие между группой 1 и 2, U-критерий Манна-Уитни

Таблица 2. Воспалительная активность в ткани печени у детей раннего возраста с ХГС

ИГА (по Knodell), баллы	1 группа (n = 24) ПБП = 24		2 группа (n = 13) ПБП = 12		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Минимальная 1—3	3	12,5	—	—	0,2
Слабовыраженная 4—8	16	66,6	2	16,6	0,07
Умеренная 9—12	4	16,6	10	83,3	0,0001
Тяжелая 13—18	1	4,1	—	—	0,473

*p — различие между группой 1 и 2, U-критерий Манна-Уитни

Таблица 3. Степень фиброза у детей раннего возраста с ХГС

Стадия фиброза (METAVIR)	1 группа (n = 24) ПБП = 24		2 группа (n = 13) ПБП = 12		p*
F0 — отсутствие фиброза	1	4,1%	—	—	0,473
F1 — легкая степень	8	33,3%	7	58,3%	0,151
F2 — умеренно выраженный	11	45,8%	3	25%	0,226
F3 — тяжелый	4	16,6%	2	16,6%	1,0
F4 — цирроз	—	—	—	—	—

*p — различие между группой 1 и 2, U-критерий Манна-Уитни

Диагноз перинатальной инфекции ВГС устанавливался при сохраняющихся более 18 месяцев от момента рождения антител к ВГС; положительных тестах РНК ВГС при повторных измерениях не менее двух раз; совпадении генотипов ВГС у мамы и ребенка.

За период с 2005 по 2011 гг. под нашим наблюдением находилось 37 детей раннего возраста, которые были разделены на 2 группы в зависимости от пути инфицирования (перинатальный и не перинатальный). В 1 группу включено 24 ребенка раннего возраста с ХГС, инфицированных перинатальным путем, во 2 группу — 13 детей раннего возраста с ХГС, инфицированных не перинатальным путем. Возраст детей в 1 группе составил 18,5 (13,5; 30,0) месяцев, во 2 группе 21,0 (11,0; 29,0) месяц. В 1 группе мальчиков 13 (54,2%), девочек 11 (45,8%), во 2 группе мальчиков 7 (53,8%), девочек 6 (46,2%).

Для диагностики ХГС проводился сбор эпидемиологического анамнеза; стандартное клиническое, лабораторное и ультразвуковое обследование [2]. Физическое развитие оценивали при помощи перцентильных ростовых кривых (Eli Lilly Company, 1991), величины ниже 25 центиля расценивали как низкие. По показаниям проводились специальные биохимические исследования для исключения болезней обмена (уровень церулоплазмينا и меди, галактозы,

альфа-1-антитрипсина), определялся уровень альфа-фетопротейна. Определение маркеров гепатитов А, В, С, Дельта, скрининг на внутриутробные инфекции проводилось всем больным при постановке диагноза и в динамике методом иммуноферментного анализа. Применялись, в основном, отечественные тест-системы: «Диагностические препараты» (Нижний Новгород), «Вектор» (Новосибирск). Всем детям была проведена реакция качественного определения РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, количественное определение вирусной РНК проведено у части пациентов методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекции в режиме «реального времени». Для уточнения стадии поражения и активности печеночного процесса, прогноза заболевания проводились пункционные биопсии печени (ПБП) с последующим гистологическим исследованием. Информированное согласие родителей или опекуна ребенка получено во всех случаях, в письменном виде перед проведением манипуляции. Процедура ПБП проводилась в специальном кабинете многопрофильного детского стационара, в структуре которого есть детское хирургическое отделение и отделение гравитационной хирургии крови. Пункция печени проводилась одноразовыми иглами фирмы «Braun» с диаметром просвета 1,2—1,4 мм. Индекс гистологической активности определяли с помощью баль-

Таблица 4. Гистологические изменения в ткани печени у детей раннего возраста при ХГС

Морфологический показатель	1 группа (n = 24)		2 группа (n = 13)		P
	Me	C ₂₅ —C ₇₅	Me	C ₂₅ —C ₇₅	
ИГА	6,5	4,0—8,0	9,0	9,0—10,5	0,006
Индекс фиброза	2,0	1,0—2,0	1,0	1,0—2,0	0,481

Таблица 5. Корреляции между клиническими и морфологическими показателями ХГС у детей раннего возраста

	Показатели	N	Spearman — R	*p-level
I группа	АЛТ & ИГА	24	0,69	<0,001
	ИнФ & ИГА	24	0,41	0,045
II группа	АЛТ & ИГА	12	–0,27	0,391
	ИнФ & ИГА	12	0,14	0,671

*p — непараметрический корреляционный анализ Спирмена

ной системы (полуколичественный, или ранговый метод) предложенный R. G. Knodell (1981 год). Для оценки степени фиброза использовали шкалу METAVIR. Всего проведено 36 ПБП с последующим гистологическим исследованием, всем детям 1 группы и у 12 детей 2 группы. Осложнений при проведении ПБП не было.

Результаты и их обсуждение

При анализе эпидемиологических данных детей 1 группы у всех матерей были выявлены серологические маркеры ВГС. У детей 2 группы выявлено, что у 38,5% (5 детей) имелись указания на оперативные вмешательства и гемотрансфузии, в основном, в неонатальном периоде; у 46,2% (6 детей) проведение гемотрансфузий и у 15,3% (2 ребенка) парентеральные вмешательства. При обследовании матерей инфекции ВГС выявлено не было. Отсутствие выраженных жалоб и клинических изменений, незначительное повышение АЛТ, является уже известной особенностью ХГС у взрослых и детей. Так как наблюдения за детьми раннего возраста не многочисленны, мы попытались выяснить может ли какой либо клинический, лабораторный симптом стать причиной для обращения к врачу и дальнейшего наблюдения и обследования.

Жалобы среди детей с перинатальным инфицированием отсутствовали, периодическое беспокойство и боли в животе отмечались у 3 (23%) детей другой группы. Клиническая картина ХГС у детей раннего возраста (табл. 1) так же, как и в других возрастных группах, малосимптомна. Тем не менее, имеют место некоторые особенности, ранее не представленные исследователями в других возрастных группах. С учетом раннего возраста пациентов оценка физического развития имеет особое значение. У 8 (33%) детей с перинатальной инфекцией было выявлено низкое физическое развитие ($p = 0,01$). В то же время у 4-х (16,7%) этой группы был синдром нарушенного всасывания (СНВ). Мы не исключаем причастность СНВ к низкому физическому развитию у детей раннего возраста с перинатальной инфекцией ВГС. Среди детей с не перинатальной инфекцией не было отмечено низкого физического развития и СНВ был выявлен только у одного пациента. Доминирующими клиническими признаками в обеих исследуемых группах явились гепато- и спленомегалия. Гепатомегалия в 1 группе выявлена у 14 детей (58,3%), во 2 группе у 5 детей (38,5%). Спленомегалия выявлена у 7 детей (29,2%) в

1 группе и у 4 детей (30,8%) во 2 группе, что можно объяснить генерализованной реакцией ретикуло-эндотелиальной системы, характерной для детей раннего возраста. Синдром астенизации включал в себя жалобы на слабость, недомогание, вялость и отмечался у 3 (23,1%) детей 2-й группы ($p = 0,01$). Отсутствие внепеченочных проявлений у детей с ХГС вероятно связано с небольшой длительностью инфекции ВГС.

При проведении анализа клинической картины ХГС у детей раннего возраста выявлено, что у 9 детей (37,5%) в 1 группе, и у 8 (61,5%) во 2 группе клинических проявлений, характерных для заболевания печени, не было. Следовательно, поводом для обследования и исключения инфекции ВГС у детей раннего возраста может являться анамнез матери и/или инвазивные вмешательства.

Проведенные лабораторные исследования не выявили значимых изменений в обеих исследуемых группах детей: минимальное (до 1,5—2-х норм) повышение активности АЛТ и АСТ у детей с перинатальной инфекцией и несколько выше (2—2,5 нормы) — у детей, инфицированных не перинатально; нормальные показатели билирубина, белкового спектра и показателей гемостаза.

Вирусная нагрузка в группе детей с перинатальным инфицированием была преимущественно низкая (у 56,2%), генотип 3a выявлен у 68,7% детей. У пациентов раннего возраста с не перинатальной инфекцией вирусная нагрузка у 70% была умеренной и превалировал генотип 1b (у 60%).

Для уточнения степени активности и стадии патологического процесса были проведены гистологические исследования ткани печени.

Несмотря на преимущественно минимальную биохимическую активность процесса, гистологические изменения в ткани печени были выявлены у всех детей, включенных в исследование (табл. 2). У детей 1 группы воспалительная активность в ткани печени в большинстве случаев была слабо выраженной у 16 (66,6%) детей ($p = 0,07$), умеренная и минимальная — у 4 (16, 6%) и у 3 (12,5%) больных соответственно, у 1 (4,1%) ребенка выявлена тяжелая степень активности. Во 2 группе воспалительная активность оказалась более выраженной, преимущественно умеренной ($p = 0,0001$) у 10 (83,3%) больных.

Оценка степени фиброза является определяющим прогностическим фактором течения заболевания (табл. 3). У детей с ХГС, инфицированных перинатальным путем, сте-

пень фиброза в большинстве случаев оценивалась как умеренно выраженная (у 11–45,8% детей). Легкая степень фиброза выявлена у 8 (33,3%), тяжелая — у 4 (16,6%) детей соответственно, и у одного ребенка фиброз не выявлен. У большинства детей раннего возраста, инфицированных не перинатальным путем, при гистологическом исследовании выявлена легкая степень фиброза — у 7 детей (58,3%). Умеренный и тяжелый фиброз был установлен в 25 и 16,6% случаев соответственно. Сравнение индекса гистологической активности и степени фиброза в исследуемых группах (табл. 4) показало, что воспалительная активность в ткани печени более выражена при не перинатальной инфекции, а степень фиброза — при перинатальном инфицировании.

С учетом раннего возраста и малого стажа болезни выявленные изменения заслуживают внимания.

Достаточное количество биопсийного материала позволило провести исследование взаимосвязи между активностью аминотрансфераз и морфологическими изменениями в ткани печени. Оказалось, что у детей 1 группы (табл. 5), найдена прямая корреляционная связь между уровнем АЛТ и индексом гистологической активности ($r = 0,69$, $p < 0,001$). Так же была установлена корреляционная связь между индексом фиброза и ИГА ($r = 0,41$, $p = 0,045$). У детей 2 группы взаимосвязей между уровнем трансаминаз и гистологическими изменениями в печени не выявлено. Результаты проведенного корреляционного анализа показали, что у детей с перинатальной инфекцией ВГС повышение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови отражает и гистологические изменения, поэтому нет необходимости в проведении ПБП. В то же время у детей, инфицированных не перинатальным путем, проведение гистологического исследования ткани печени целесообразно в индивидуальных случаях.

Представленная работа основана на небольшом количестве наблюдений за детьми раннего возраста. Тем не менее были отмечены некоторые отличия от общего представления проблемы ХГС у детей, требующие дальнейшего изучения. Это выявление нарушения физического развития и синдрома нарушенного всасывания у части детей с перинатальной инфекцией, возможно, взаимосвязанных, и в отсутствие других причин, вероятно, обусловленных ВГС. Увеличение печени и/или селезенки явилось наиболее значимым клиническим симптомом ХГС у детей раннего возраста. Причем, с учетом возрастной нормы, под гепатомегалией подразумевалось увеличение печени от 3 см и более ниже реберного края. Активность АЛТ преимущественно минимальная при перинатальной инфекции и низкая в группе детей, инфицированных не перинатально с одной стороны согласуется с общепринятыми описаниями ХГС, но в то же время у детей, включенных в исследование, практически не было нормальных уровней АЛТ. Отсутствие выраженной клинической и лабораторной симптоматики затрудняет и отодвигает диагностический процесс. Проведение инвазивных диагностических процедур у детей раннего возраста связано с определенными проблемами (опыт оператора, согласия родителей, анестезиологические пособия). Целесообразность проведения пункционной биопсии печени в данной работе заключается в диагностических позициях и в отборе пациентов на раннее начало противовирусной терапии. Представленный в работе корреляционный анализ продемонстрировал, что у детей с перинатальной инфекцией при выявлении повышенного уровня АЛТ и АСТ нет необходимости в инвазивных вмешательствах. В нашем исследовании гистологические изменения в ткани печени выявлены у

всех детей с ХГС, несмотря на ранний возраст и малый стаж заболевания. Было продемонстрировано превалирование степени фиброза над воспалительными изменениями, что особенно представлено при перинатальном инфицировании и важно для динамического наблюдения. Считаем, что представленные данные позволяют в индивидуальном порядке обсуждать противовирусную терапию ХГС у маленьких детей. До настоящего времени не существует единого времени о начале проведения противовирусной терапии. В немногочисленных исследованиях показано, что действительно у части детей к 3–4 годам возможна спонтанная санация, но не исключаются рецидивы инфекции. Согласно существующим критериям, и сопоставляя данные настоящей работы, можно заключить, что дети раннего возраста имеют показания для проведения противовирусного лечения. Безусловно, это индивидуальное решение в каждом случае, для конкретных рекомендаций необходимы дальнейшие исследования.

Эпидемиологическая значимость проблемы перинатальной инфекции вируса гепатита С приобретает все большую актуальность для всех регионов мира, так как считается одним из самых важных путей распространения инфекции в последующих поколениях. Поэтому дальнейшее изучение проблемы ХГС у детей раннего возраста имеет важное медико-социальное значение.

Литература:

1. Каганов Б.С. Детская гепатология. — М., 2009. — 576 с.
2. Павлов Ч.С. Место биопсии печени и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста / Ч.С. Павлов, М.М. Котович // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85. — № 9. — С. 72–74.
3. Учайкин В.Ф., Черденченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. — 627 с.
4. Bortolotti F. Chronic hepatitis C in children: natural history and prognosis // *Recenti Prog Med.* — 2009. — Feb. — V. 100. — P. 97–102.
5. Черденченко Т.В. Вирусные гепатиты у детей первого года жизни / Т.В. Черденченко, И.А. Московская // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 11–13.
6. Рейзис А.Р. Современные проблемы вирусного гепатита С у детей и подростков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 5. — С. 23–26.
7. Palumbo E. Treatment for chronic hepatitis C in children: a review // *Am J. Ther.* — 2009. — Sep-Oct. — V. 16. — P. 446–450.
8. Study on mother-to-infant transmission of hepatitis C and other viruses: Summary of three years study / K. Shiraki et al. // The 2002–2004 General Report of the Research Committee for Prevention of Vertical Transmission Hepatitis C Virus. — Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokyo. — 2005. — P. 1–12.
9. Narkewicz M.R. The «C» of viral hepatitis in children / M.R. Narkewicz, R. Cabrera, R.P. González-Peralta // *Semin Liver Dis.* — 2007. — Aug. — V. 27. — P. 295–311.
10. Молочкова О.В. Течение и исходы гепатита С у детей / О.В. Молочкова, М.О. Гаспарян, Г.В. Чаплыгина // Педиатрия. — 2001. — Спецвыпуск. — С. 32–38.
11. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1365н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при хронических вирусных гепатитах средней степени тяжести».
12. Clinical, Spectrum and Histopathologic Features of Chronic Hepatitis C Infection in Children / P. Mohan et al. // *The J. of Pediatrics.* — 2007. — V. — 150 (Issue). — P. 168–174.