

Клинико-морфологические особенности поражения гепатобилиарной системы у детей первого года жизни

Ушакова Р.А. - к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Ковтун О. П. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Крохина Н. Б. - к.м.н., с.н.с. Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

Clinical and morphological features of lesions hepatobiliary system in infants

Ushakova R.A., Kovtun O.P., Krokhina N.B.

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности течения желтухи у новорождённых с маркерами TORCH-инфекции, оценить степень морфологических повреждений печени у детей первого года жизни, имеющих проявления неонатального гепатита и холестаза. Материал и методы. Проведён анализ данных у 110 детей от 1 до 12 месяцев с затяжной желтухой (группа сравнения) и 98 с физиологической желтухой (группа контроля). Критериями исключения стали наследственно-генетические заболевания, сепсис, гемолитическая болезнь, билиарная атрезия, врождённый сифилис, перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, наркотическая абстиненция, инфекция мочевой системы, стеноз привратника, кишечная непроходимость, лекарственно-индуцированный гепатит, парентеральное питание. Маркеры TORCH-комплекса определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа, тест системы фирмы Вектор-Бест и полимеразной цепной реакции наборами АмплиСенс. Исследованы гепатобиоптаты 21 ребенка в возрасте от 1 до 5 месяцев, проходивших обследование в 2004-2006 гг. В гистологическом заключении использовали полуколичественную оценку степени активности по Knodell и фиброза по Desmet. Результаты. Гипербилирубинемия у детей с затяжной желтухой длится от 31,6 до 101,7 дней, в группе контроля 5,3-12,7 дня. Естественное вскармливание и вакцинация детей от гепатита В не приводят к затяжному течению желтухи. У 60,9% детей группы сравнения развивается гепатит, $p < 0,0005$. У 69,1% детей выявляются маркеры TORCH-инфекции: цитомегаловирус 48 (43,6%), герпесвирус 8 (7,3%), вирус Эпштейн-Барр 2 (1,8%), вирусы гепатита С 6 (5,4%) и В 3 (2,7%), токсоплазмоз 3 (2,7%), уреоплазмоз 6 (5,4%), хламидиоз 4 (3,6%), микоплазмоз 5 (4,5%). Морфологические нарушения описаны в виде гигантоклеточного (52,4%) и хронического гепатита (33,3%). Внутрипечёночная билиарная атрезия-гипоплазия наблюдается у 52,4% детей. При гигантоклеточном гепатите воспалительная активность выше, чем при хроническом гепатите, $p < 0,05$. Гистологические признаки внутрипечёночного холестаза отмечаются у 76,2% больных, при гигантоклеточном гепатите холестаз встречается достоверно чаще. **Ключевые слова:** дети, желтуха, холестаз, неонатальный гепатит, TORCH-инфекции.

Summary

The purpose of the study. To study the features of jaundice in newborns with markers TORCH-infection, to assess the degree of morphological damage to the liver in infants with manifestations of neonatal hepatitis and cholestasis. Material and methods. The analysis of data from 110 children aged 1 to 12 months with persistent jaundice (control group) and 98 with physiological jaundice (control group). Exclusion criteria were hereditary genetic disease, sepsis, hemolytic disease, biliary atresia, congenital syphilis, perinatal contact, HIV infection, drug abstinence, infection of the urinary system, pyloric stenosis, intestinal obstruction, drug-induced hepatitis, parenteral nutrition. Markers TORCH-complex was determined by ELISA analysis, the test systems from Vector-Best, and polymerase chain reaction sets AmpliSens. Hepatobiopstat studied 21 children aged from 1 to 5 months, held a survey in 2004-2006. In histological findings using semiquantitative assessment of activity by Knodell and fibrosis by Desmet. Results. Hyperbilirubinemia in infants with prolonged jaundice lasts from 31.6 to 101.7 days in the control group 5.3-12.7 days. Breastfeeding and vaccination of children against hepatitis B does not lead to a prolonged duration of jaundice. In 60.9% of children in comparison group developed hepatitis, $p < 0,0005$. In 69.1% of children identified markers TORCH-infection: CMV 48 (43.6%), herpes virus 8 (7.3%), Epstein-Barr virus 2 (1.8%), hepatitis C virus 6 (5.4%) and 3 (2.7%), toxoplasmosis 3 (2.7%), ureaplasmosis 6 (5.4%), chlamydia, 4 (3.6%), mycoplasmosis 5 (4.5%). Morphological violations described in the form of giant-cell (52.4%) and chronic hepatitis (33.3%). Intrahepatic biliary atresia-hypoplasia observed in 52.4% of children. When giant cell hepatitis inflammatory activity is higher than in chronic hepatitis, $p < 0.05$. The histological features of intrahepatic cholestasis observed in 76.2% of patients with giant cell hepatitis cholestasis occurs significantly more frequently.

Key words: children, jaundice, cholestasis, neonatal hepatitis, TORCH-infection.

Введение

Формирование патологии гепатобилиарной системы (ГБС) у новорожденного ребенка становится очевидным тогда, когда желтуха длится более трёх недель или волнообразно нарастает после её угасания. Затяжной характер гипербилирубинемии, постепенное увеличение размеров печени с изменением её плотности, появление ахоличного кала и тёмной окраски мочи описываются исследователями как клинические маркёры неонатального холестаза [3, 5, 10, 13, 17, 18]. Лабораторным критерием холестаза является повышение показателя прямой фракции билирубина более 20% от уровня общего билирубина, увеличение концентрации холестерина, β -липопротеидов, щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в биохимическом анализе крови. Заболевания новорожденных, протекающие по сценарию холестатической желтухи, требуют немедленного проведения дифференциальной диагностики (таблица 1) [3]. Биллярная атрезия со структурными аномалиями вне- и внутрипечёночных желчных протоков является прогрессирующим заболеванием и завершается формированием фиброзной облитерации желчных протоков [3, 9, 10]. Патогенетические механизмы наследственно-метаболических заболеваний, как недостаточность α 1-антитрипсина, гемохроматоз, галактоземия, кистозный фиброз печени при муковисцидозе, идиопатический врожденный фиброз, болезнь Нимана-Пика тип С и пр., приводят к структурным нарушениям печени и, как следствие, к ухудшению качества жизни пациентов [3, 5, 9, 10]. Неонатальный гепатит обусловлен воздействием инфекционных факторов риска, которые объединены в группу TORCH-ассоциированных заболеваний: Т – токсоплазмоз, R – краснуха, С – цитомегаловирусная инфекция, H – герпесвирусная инфекция, O – other или другие оппортунистические инфекции, как вирусные гепатиты В и С, хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, Эпштейн-Барр вирусная инфекция [3, 5]. Современные исследователи отмечают вклад возбудителей TORCH-инфекции в формирование патологии ГБС у детей первого года жизни [1, 2, 4, 6, 8, 9, 12, 15]. «Золотым стандартом» обследования пациентов с поражением печени является определение степени морфологических нарушений. Сложности в проведении оценки результатов исследования связаны с неспецифическим характером гистологических изменений вследствие стереотипного ответа ГБС младенца на воздействие любого патологического агента. В морфологической картине гепатобиоптата обнаруживаются признаки гигантоклеточного метаморфоза гепатоцитов, преобладание процесса фиброза над некрозо-воспалительными изменениями, сохранение очагов эритропоэза [7, 10].

Ответственный за ведение переписки -
Ушакова Р. А.

г. Екатеринбург, ул.Репина, 3
контактный телефон 8(912)667-48-81
e-mail: nikolay_ushakov@olympus.ru

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности течения желтухи у новорожденных с маркёрами TORCH-инфекции и по материалу гепатобиопсии оценить степень морфологических повреждений печени у детей первого года жизни, имеющих проявления неонатального гепатита и холестаза.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 110 детей первого года жизни с клинико-лабораторными маркёрами затяжной желтухи, продолжающейся более трёх недель от момента рождения. В контрольную группу вошли 98 детей того же возраста, имеющих в анамнезе физиологическую желтуху продолжительностью не более 20 дней. Мониторинг показателей общего билирубина и его фракций проводился в возрастные периоды 5-7 и 14-30 день жизни, далее с частотой 2-3 недели до полной нормализации уровня билирубина. Выборка пациентов с затяжной гипербилирубинемией осуществлялась при обращении родителей на консультативный приём поликлинического отделения МУ ГДКБ №9 и медицинского центра «Уральский», формирование контрольной группы происходило методом случайного отбора на базах поликлинических отделений МУ ГДБ №8, 11, 15. По материалам амбулаторных карт детей, рожденных в семьях с 2004 по 2008 годы, проводился анализ клинико-лабораторных и анамнестических данных. Критериями исключения стали дети первого года жизни, имеющие в анамнезе наследственно-генетические заболевания, сепсис или малые гнойные инфекции, гемолитическую болезнь, биллярную атрезия, врожденный сифилис, перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, наркотическую абстиненцию, инфекцию мочевой системы, стеноз привратника, кишечную непроходимость, лекарственно-индуцированный гепатит, парентеральное питание.

Маркёры TORCH-комплекса исследовали методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с помощью комплекта оборудования Tecan Sunrise (Австрия). Индикацию генетического материала возбудителей, взятых из разных биологических сред, проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами АмплиСенс (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Реакция амплификации осуществлялась в амплификаторах с активным регулированием «Терцик» (производство ДНК-Технология), детекция продуктов ПЦР-амплификации осуществлялась методом электрофореза в агарозном геле. Методами ИФА и ПЦР диагностики выявляли маркеры следующих инфекций: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Rubella, Hepatitis viruses B et C, Cytomegalovirus hominis, Herpesviruses hominis 1 et 2, Epstein-Barr viruses, Candida albicans, Toxoplasma gondii, Human immunodeficiency virus. Количественная оценка РНК вируса гепатита С и ДНК вируса гепатита В проводилась с помощью тест-систем «АмплиСенс HCV-

Monitor-FRT» и «АмплиСенс HBV-Monitor-FRT» соответственно, а реакцию амплификации ПЦР с детекцией флюоресцентного сигнала в режиме «реального времени» - в приборах RotorGene 3000 (Corbett Research, Австрия).

Нами проведён ретроспективный анализ гистологического исследования гепатобиоптатов, полученных путём проведения чрезкожной пункционной биопсии печени у 21 ребенка (15 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 1 до 5 месяцев, проходивших обследование и лечение в ОДКБ №1 г. Екатеринбурга в 2004-2006 гг. (главный врач, к.м.н. С.Н. Боярский). Критерием отбора пациентов для хирургического вмешательства явилось формирование неонатального холестаза неясного генеза и подозрение на билиарную атрезию. Морфологическое изучение биоптатов печени проводилось на базе Свердловского областного патологоанатомического бюро (заведующий, к.м.н. Е.С.Беликов). Гепатобиоптаты подвергали стандартной гистологической обработке с окраской серийных срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, проводили ШИК-реакцию с целью окраски базальных мембран желчных протоков и включений в цитоплазме гепатоцитов, реакцию Перлса для выявления гемосидерина, окраску на медь рубановодородной кислотой. В гистологическом заключении использовали полуколичественную оценку степени активности по Knodell [14] и фиброза по Desmet [11].

На основании полученных клинико-anamnestических данных и результатов лабораторного обследования формировалась база данных с применением программы Microsoft Excel, 2003 (MS Office). Статистическая обработка показателей проводилась в программе Statistica 6,0 (StatSoft Inc). Были использованы методы описательной статистики. Сравнительный анализ двух независимых групп с помощью парного критерия Манна-Уитни (U), анализ качественных признаков с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера (F) позволили оценить достоверность полученных результатов, где различия считались достоверными при $p < 0,05$. Анализ зависимостей осуществлялся с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ клинико-лабораторных и анамнестических данных проведён у 110 детей группы сравнения, имевших затяжной вариант течения желтухи, и у 98 детей контрольной группы с физиологической желтухой. Средняя продолжительность желтухи в группе сравнения достигает $66,6 \pm 35,0$ дня. Показатель общего билирубина (ОБ) к моменту выписки из роддома составляет $161,3 \pm 57,7$ мкмоль/л, в динамике к возрасту одного месяца сохраняется на уровне $101,4 \pm 74,4$ мкмоль/л. В контрольной группе при выписке из роддома величина ОБ достигает уровня $67,3 \pm 60,0$ мкмоль/л, продолжительность желтухи не превышает $9,0 \pm 3,7$ дня. Печень увеличена и пальпируется ниже рёберной дуги в группе сравнения на $2,4 \pm 1,2$ см, в группе контроля - на $1,0 \pm 1,3$ см, различия достоверны ($p < 0,05$).

Полная нормализация показателя билирубина и исчезновение желтухи происходит к пятому месяцу жизни (рис. 1). На фоне снижения концентрации общего билирубина регистрируется увеличение активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), коэффициент де Ритиса превышает 1,0. Показатели АсАТ и АлАТ достоверно выше в группе сравнения ($p = 0,0001$ и $p = 0,001$ соответственно). Повышение уровня трансаминаз у детей с клиническими проявлениями затяжной желтухи происходит раньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Гиперферментемия у 10 (10,2%) детей контрольной группы обусловлена заболеванием острым гепатитом, реализованным по перинатальному контакту с матерями-носителями вирусов гепатита В и С. В группе сравнения повышенные значения трансаминаз зарегистрированы у 67 (60,9%) пациентов, $p < 0,0005$ (рис. 2). В наших исследованиях у 76 (69,1%) детей с затяжной

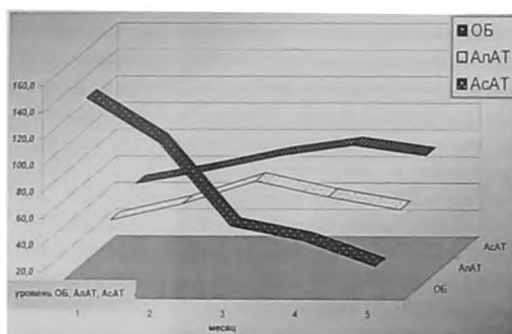


Рис. 1. Мониторинг показателей билирубина и трансаминаз у детей в группе с затяжной желтухой

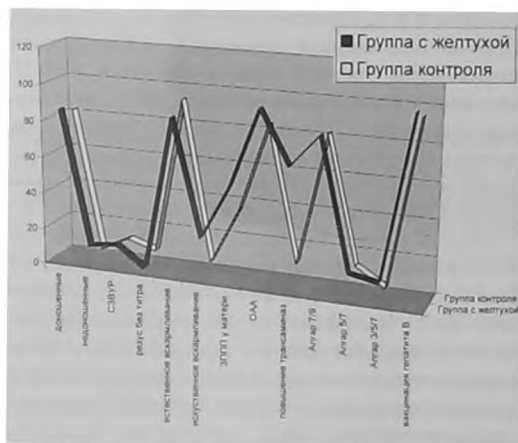


Рис. 2. Параметры развития и клинико-анамнестические данные в группах наблюдения

СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития плода. *ЗППП* – заболевания, передаваемые половым путём. *ОАА* – отягощённый акушерский анамнез

Таблица 1. Болезни новорождённых и детей раннего возраста, протекающие с поражением печени (Б.С.Каганов, 2009)

| Аномалии развития желчных протоков | Генетические и метаболические болезни | Неонатальный гепатит |
|--|---|---|
| <p>Внепечёночная билируная атрезия: А. Эмбриональный тип Б. Перинатальный тип В. Киста холедоха Г. Обструкция: опухоль, камень Д. Аномалии желчного пузыря</p> <p>Внутрипечёночная билируная атрезия: А. Синдром Алажизля Б. Несиндромальная гипоплазия желчных протоков В. Болезнь Байлера Г. Болезнь Кароли Д. Неонатальный склерозирующий холангит Е. Врождённый фиброз печени</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Галактоземия 2. Тирозинемия 3. Фруктоземия 4. Гликоенозы 5. Болезнь Нимана-Пика тип С 6. Неонатальный гемохроматоз 7. Недостаточность α1-антитрипсина 8. Муковисцидоз 9. Трисомия 18, 21 10. Гипонатриуризм 11. Синдром Целльвегера 12. Недостаточность среднепечочной ацил-КоА-дегидрогеназы 13. Мукополисахаридозы | <ol style="list-style-type: none"> 1. Токсоплазмоз 2. Краснуха 3. Цитомегалия 4. Герпесвирусы 5. Вирус Эпштейн-Барр 6. Гепатит В 7. Гепатит С 8. ВПЧ-инфекция 9. Парвовирус В19 10. Эпштейн-Барр вирус 11. Ресовирусы 12. Сифилис 13. Листерия 14. Бактериальный сепсис 15. Микоплазмоз 16. Хламидиоз 17. Гигантоклеточный неонатальный гепатит (идиопатический) |

Таблица 2. Характеристика клинко-морфологических форм неонатальной патологии печени

| Клинко-морфологические формы | Состав n(%) | Внутрипеченочная билируная атрезия/гипоплазия n(%) | Холангиолит межжелчьковых путей n(%) | α 1-антитрипсеновая недостаточность n(%) | Цирроз печени n(%) |
|------------------------------------|----------------|--|--------------------------------------|---|--------------------|
| Гигантоклеточный гепатит | 11(52,4) | 5(23,8) | 2(9,5) | 2(9,5) | 1(4,8) |
| Хронический гепатит | 7(33,3) | 4(19,1) | - | - | - |
| Врождённый кистозный фиброз печени | 3 (14,3) | 2(9,5) | - | - | 2(9,5) |
| Всего: | 21(100) | 11(52,4) | 2(9,5) | 2(9,5) | 3(14,3) |

формой желтухи из группы сравнения были обнаружены маркёры активной репликации возбудителей TORCH-инфекции, в том числе моноинфекция выявлена у 57 (51,8%) детей, микстинфекция - у 19 (17,3%). Отдельно по нозологическим формам были отмечены цитомегаловирусная инфекция у 48 (43,6%) пациентов, герпесвирусная инфекция - у 8 (7,3%) детей, вирус Эпштейна-Барр - у 2 (1,8%). Вирус гепатита С выявлен у 6 (5,4%) и вирус гепатита В у 3 (2,7%) детей, токсоплазмоз обнаружен у 3 (2,7%) новорождённых, уреаплазмоз - у 6 (5,4%), хламидийная инфекция - у 4 (3,6%) и микоплазмоз - у 5 (4,5%).

86 (78,2%) и 82 (83,7%) новорождённых сравниваемых групп родились доношенными, 11 (10%) и 4 (4,1%) ребёнка - недоношенными, у 13 (11,8%) и 12 (12,2%) детей был отмечен синдром задержки внутриутробного развития плода, рисунок 2. Дети были рождены женщинами, имеющими в анамнезе заболевания, передаваемые половым путём - 48,2% и 36,7% соответственно ($p > 0,05$). Отягощенное течение беременности регистрировалось у 96 (87,3%) мам группы сравнения и 84 (85,7%) контроль-

ной группы ($p > 0,05$). Не получено достоверных отличий при оценке состояния новорождённых по Апгар на 7/9 и 5/7 баллов, при оценке на 3/5/7 баллов точный критерий Фишера был равен 2,95, где $p > 0,09$. В сравниваемых группах 87 (79,1%) детей с затяжной желтухой и 93 (94,9%) с физиологической желтухой находились на естественном вскармливании, 23 (20,9%) ребёнка из группы сравнения и 5 (5,1%) из группы контроля получали искусственное вскармливание, различия оказались достоверными ($p < 0,002$). Высокая частота выявления случаев искусственного вскармливания в группе сравнения объясняется тем фактом, что матери-носители вирусов гепатита В и С получили рекомендации кормить своих новорождённых детей адаптированными смесями.

Проведение плановой иммунизации всех детей вакциной гепатита В и увеличение регистрации случаев затяжной желтухи у детей первого полугодия жизни позволили высказывать мнение о взаимосвязи этих двух фактов. Наши исследования показали, что охват новорождённых первой вакцинацией гепатита В в группе сравнения составил 91,8% и в контрольной группе - 96,9%

($p=0,199$), рисунок 2. Следовательно, иммунизация новорождённых вакциной гепатита В не приводит к увеличению риска формирования затяжной желтухи и гепатита у детей раннего возраста.

Клинико-морфологические варианты гепатобилиарной патологии в исследуемой группе пациентов представлены в таблице 2. У 11 (52,4%) младенцев в биоптате печени обнаружены гистологические признаки симпластической трансформации гепатоцитов с выраженной воспалительной реакцией в портальной и внутридольковой строме, что расценено нами как гигантоклеточный гепатит (ГКГ). У 7 (33,3%) детей в гепатобиоптате наблюдается морфологическая картина хронического гепатита (ХГ) без гигантоклеточного метаморфоза, с преимущественной лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов и склерозом различной степени выраженности. Крайне тяжелые нарушения морфологической структуры печени обнаружены при врожденном кистозном фиброзе (ВКФП). Морфологические критерии ВКФП установлены у 3 детей, что составило 14,3% от общего числа обследованных, при этом признаки трансформации во вторичный билиарный цирроз отмечены у 2 (9,5%) детей двухмесячного возраста.

Основными гистологическими признаками наличия атрезии внепеченочных желчных путей являются пролиферация протоков портальной зоны и фиброз, а относительное уменьшение числа протоков в портальных зонах характерно для внутрипеченочной атрезии [10]. В гепатобиоптате 11 (52,4%) обследованных изолированно или в сочетании с гигантоклеточным и хроническим гепатитом наблюдались признаки гипоплазии либо атрезии междольковых холангиол, которые встречались с одинаковой частотой при ГКГ и ХГ ($p>0,05$). Признаки пролиферации междольковых желчных протоков, указывающие на формирование внепеченочной атрезии, не выявлены.

В структуре ГКГ у 5 (45,5%) пациентов гистологическая картина гигантоклеточной трансформации гепатоцитов сочеталась с выраженной атрезией ВПЖП и внутрипеченочным холестазом. В 2 (18,2%) случаях гипоплазия ВПЖП не наблюдалась или носила очаговый характер, при этом имела место лейкоцитарная перидуктулярная инфильтрация, свидетельствующая о холангиолите междольковых желчных протоков, вторичная обструкция и стеноз холангиол. У 2 детей ГКГ развился на фоне ферментопатии, которая была выявлена в результате обнаружения в цитоплазме гепатоцитов ШИК-позитивных глобул, и расценена нами как недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина [7]. У 2 (18,2%) детей при симпластической трансформации гепатоцитов обнаружены признаки ВКФП, а именно: выраженный склероз портальной стромы с кистозным расширением желчных протоков и их воспалением, с сопутствующим гиперсидерозом и стеатозом.

В группе больных с морфологической картиной ХГ описаны признаки стеноза ВПЖП у 3 (42,9%) детей, холестаза - у 1 (14,3%) ребёнка, стеноза ВПЖП в сочетании с холестазом - у 1 (14,3%) ребёнка. Гистологических проявлений болезни накопления у данной категории боль-

ных не обнаружено. У 7 (33,3%) детей исследуемой группы определялись признаки гистологической активности в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации портальных трактов, перипортальных и внутридольковых некрозов гепатоцитов. При ХГ выявлена минимальная активность у 2 (28,6%) детей, умеренная - у 14 (71%), высокой степени активности не наблюдалось. В печени больных с ГКГ наблюдаются выраженные воспалительно-некротические изменения, характерные для высокой степени гистологической активности. В процессе исследования показано, что в случае обнаружения признаков ГКГ показатель активности достоверно выше, чем в группе ХГ ($p<0,05$).

Степень склеротических изменений в биоптатах печени при ГКГ новорожденных и ХГ оценивалась методом полуквантитативного счета по Desmet [11]. По нашим данным, среди больных с ГКГ у 5 (50%) детей зафиксирован слабый фиброз: у двух - при ферментопатии, у трёх - при атрезии ВПЖП. У 2 (20%) больных отмечен умеренный фиброз при атрезии ВПЖП и ВКФП, у 1 (10%) ребёнка - тяжелый фиброз при атрезии ВПЖП. В данной группе наблюдался один случай летального исхода от цирроза печени, сформировавшегося в течение 11,5 месяцев жизни у больной с гигантоклеточным гепатитом, что составило 4,8% от числа обследованных детей. Распределение детей с ХГ по степени склеротических изменений в печени отличалось от такового при гигантоклеточном гепатите: слабый фиброз выявлен у 2 (28,6%) детей, умеренный фиброз - у 1 (14,3%) ребёнка, тяжелый фиброз отмечен у 4 (57,1%) детей, цирроз печени не установлен. При статистическом анализе гистологического индекса склероза достоверных различий между группами не обнаружено $p>0,05$, можно лишь отметить тенденцию к преобладанию более тяжелых форм фиброза при ГКГ.

Среди обследованных у 16 (76,2%) больных выявлены гистологические признаки внутрипеченочного холестаза, которые встречаются как у детей с гигантоклеточным гепатитом - 9 из 11 (81,8%), так и при морфологической картине ХГ - 4 из 7 (57,1%). При сравнении процентных долей внутри каждой группы установлено, что холестаз является достоверным признаком ГКГ, рисунок 3. Вероятно, процесс формирования холестаза при ГКГ

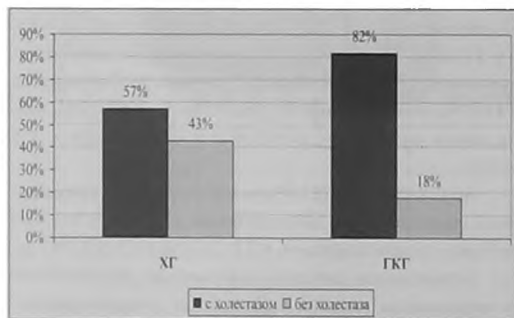


Рис. 3. Сравнительная оценка частоты встречаемости холестаза при хроническом и гигантоклеточном гепатите

происходит не только благодаря обструкции ВПЖП, существенный вклад в процедуру вносит цитолитическое повреждение гепатоцитов в результате симпластической трансформации.

Таким образом, у детей первого полугодия жизни, имеющих клинические маркеры идиопатического гепатита с синдромом холестаза, формируются морфологические признаки гигантоклеточного или хронического гепатита. Указанные группы относятся к числу ранее описанных форм структурных нарушений печени при неонатальном гепатите [4, 16]. По-видимому, симпластическая трансформация гепатоцитов наблюдается при врожденном гепатите с внутрипеченочным холестазом, может сопровождать внутрипеченочную биллиарную атрезию, болезни накопления и врожденный кистозный фиброз печени [4, 7, 10]. В гистологической картине хронического гепатита у детей первого года жизни также зафиксировано повреждение ВПЖП в виде воспалительной обструкции и вторичной облитерации, приводящее к холестазу и поражению печеночной паренхимы. Морфологические признаки хронического процесса в печени, вероятно, могут быть инициированы внутриутробным инфицированием, которое к моменту рождения ребенка и в первые месяцы его жизни, как правило, принимает латентное или субклиническое течение [8]. Учитывая относительно небольшую численность обследованных детей, нами выявлена лишь тенденция к сочетанию гигантоклеточного гепатита с высоким риском прогрессирования фиброза. По нашим данным, процент летальности в течение первого года жизни от цирроза печени равен 4,8%, что совпадает с результатами других исследователей и составляет 5,8% [17].

Выводы

1. Гипербилирубинемия у новорожденных детей с клиническими признаками затяжной желтухи может длиться от 31,6 до 101,7 дня, в контрольной группе с проявлениями физиологической желтухи - от 5,3 до 12,7 дней. Естественное вскармливание детей и вакцинация их в роддоме от гепатита В не предрасполагают к затяжному варианту течения желтухи.

2. У 60,9% детей раннего возраста, имеющих в перинатальном периоде клинико-лабораторные маркеры затяжной желтухи, развивается гепатит, $p < 0,0005$.

3. Факторами риска, вызывающими затяжную желтуху и гепатит у новорожденных, могут стать возбудители оппортунистических инфекций: у 69,1% детей обнаруживаются маркеры активной репликации возбудителей TORCH-инфекции, в том числе моноинфекция выявлена в 51,8% случаев, микстинфекция встречается у 17,3% младенцев.

4. У детей первого полугодия жизни, имеющих клинические проявления идиопатического гепатита, обнаруженные морфологические нарушения можно объединить в две группы: гигантоклеточного гепатита (52,4%) и хронического гепатита (33,3%). Внутрипеченочная биллиарная атрезия-гипоплазия встречается в 52,4% случаев и наблюдается с одинаковой частотой в обеих группах. При ГКГ показатель воспалительной активности выше, чем в группе с ХГ ($p < 0,05$). Гистологические признаки внутрипеченочного холестаза выявлены у 76,2% пациентов, однако холестаз является достоверным признаком ГКГ.■

Литература:

1. Антонов О.В., Антонова И.В., Добаш О.В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей. Детские инфекции. - 2005. - Том 4. - №2. - С.64-66.
2. Гепте НА, Нестеренко О.С., Волощук И.Н. Поражение гепато-биллиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях. Детский доктор.-1999. - С.30-33.
3. Детская гепатология; Под ред.Б.С.Каганова.- М. Издат. «Династи».- 2009. - 576 с.
4. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени; Практическое руководство.- СПб.:Сотис.- 1999. - 245 с.
5. Неонатологи: национальное руководство; Под ред. Н.Н.Володина.- М.: ГЕОТАР-Медиа.- 2007.- 848 с.
6. Русанова Н.Н., Кочентина С.А., Теплов С.Н. Клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни. Педиатрия. - 2000. - №1. - С. 26-29.
7. Серов В.В., Лапши К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. АМН СССР - М.: Медицина. - 1989. - с.336.
8. Туманова Е.Л., Дегерева А.В., Мухина Ю.Г. и др. Роль врожденной ЦМВ инфекции в формировании пороков развития гепатобиллиарной системы у детей. В сб. «Труды II Съезда Российского общества патологоанатомов».- Т.1. - М.: МВД.- 2006.- С.383-385.
9. Чуелов С.Б., Гаспар М.О., Смирнов А.В. Клиника, диагностика и течение циррозов печени, не связанных с вирусными гепатитами, у детей. Детские инфекции.- 2006.- №2.- том 5.- С.35-38.
10. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич.рук.: Пер.с англ.; Под ред.З.Г.Апросиной, Н.А.Мухомова.- М.:ГЭОТАР-МЕД.- 2002.- 864 с.
11. Desmet V.J., Cerber M., Hoofnagle J.H. et al Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology.- 1994.- №19.- P.1513.
12. Goedhals D, Kriel J, Hertzog M.L., Janse van Rensburg M.N. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice. J Clin Virol.- 2008. - 43(2).- P.216-8.
13. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.- August 2004.- vol 39, №2.- P.115-128.
14. Knodell R.S., Ishak K.G., Black W.C. et al Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic active hepatitis. JAMA.- 1985. - 253. - P.627.
15. Mahjoub F., Shahsiah R. et al Detection of Epstein Barr Virus by Chromogenic In Situ Hybridization in cases of extrahepatic biliary atresia. Diagn.Pathol.- 2008. - 3. - P.19.
16. Monajemzaden M., Tabriz H.M. et al Liver needle biopsy in Iranian pediatric patients: Diagnostic significance and pattern of liver disease. Indian J Pathol Microbiol.- 2009.- 52(1).- P.10-3.
17. Rafeey M, Golzar A, Javadzadeh A. Cholestatic syndromes of infancy. Pak J Biol Sci. - 2008.- 11(13).- P.1764-7.
18. Venigalla S., Gourley G.R. Neonatal Cholestasis. J Arab Neonatal Forum.- 2005.- P.53-59.