

В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, О.Б. Ковалев

Российский государственный медицинский университет, Москва

Клиническое течение, отдаленные последствия и исходы гепатита А у детей

Контактная информация:

Учайкин Василий Федорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, тел.: +7 (495) 236-25-51, e-mail: uchaikin@bk.ru, ch-infection@mail.ru

Статья поступила: 15.02.2009 г., принята к печати: 04.05.2009 г.

Гепатит А является наиболее распространенным вирусным заболеванием печени у человека. Доля этого гепатита в общей структуре вирусных гепатитов составляет не менее 90%. Гепатит А, как правило, проходит самостоятельно. После перенесенного заболевания формируется пожизненный иммунитет. В то же время, гепатит А имеет большое клиническое значение у детей. Вирус гепатита А обуславливает как развитие клинически яркого острого заболевания, так и бессимптомной инфекции. Бессимптомная форма гепатита А встречается как правило, у детей младшего возраста. Гепатит А острого течения заканчивается обычно полным выздоровлением в течение 2–3 мес или приобретает затяжное течение — состояние, при котором вирус медленно элиминируется и функции печени восстанавливаются тоже очень долго в течение 5–6 мес. Гепатит А не ведет к развитию хронической инфекции, но осложнения возможны. Из 1158 детей, пролеченных в клинике, у 85,7% наблюдалось поражение желчевыводящих путей, у 76,7% — поражение двенадцатиперстной кишки, у 4,5% — остаточный фиброз печени. Таким образом, гепатит А является значимым заболеванием детского возраста и может привести к значительному клиническому или экономическому ущербу. Внедрение в России программы универсальной массовой вакцинации приведет к снижению количества случаев, отдаленных эффектов и осложнений гепатита А у детей.

Ключевые слова: гепатит А, дети, исходы, ущерб, программа вакцинопрофилактики.

Гепатит А — острая, циклически протекающая инфекционная болезнь, вызываемая РНК-содержащим вирусом из семейства *Picornaviridae*, рода *Hepatovirus*, передающаяся энтеральным путем, характеризующаяся кратковременными симптомами интоксикации, нарушением печеночных функций и доброкачественным течением.

Гепатит А является наиболее распространенным вирусным заболеванием печени у человека, его доля в общей структуре вирусных гепатитов составляет не менее 90%. Проблема гепатита А относительно хорошо изучена [1–3]. Достаточно полно исследован возбудитель болезни, разработаны критерии клинической и лабора-

V.F. Uchaikin, T.V. Cherednichenko, O.B. Kovalev

Russian State Medical University, Moscow

Clinical course, long-term effects and outcomes hepatitis A in children

Hepatitis A — the most widespread virus disease of the liver in human. In the general structure of virus hepatitis no less than 90% makes hepatitis A. Hepatitis A is usually a self-limiting disease and infection confers lifelong immunity. However, the hepatitis A has of great clinical importance in children. Hepatitis A virus causes both acute disease and asymptomatic infection. The disease is usually asymptomatic in young children. Acute hepatitis A usually lead to full liver recovery during 2–3 months or protracted hepatitis A — a condition in which the virus is slow to clear and the liver takes longer than usual to regain its normal function and can last for up to 5–6 weeks. Hepatitis A does not cause chronic infection, but can lead to some complications. From 1158 children treated for hepatitis A in our clinic, 85,7% has developed affection biliary tracts, 76,7% — affection duodenum, 4,5% — was registered residual liver fibrosis. So, Hepatitis A is a serious disease and can lead to considerable clinical and economical burden. Introduction the mass vaccination programme in Russia will lead to decrease incidence, long-term effects and complications of Hepatitis A in children.

Key words: Hepatitis A, children, outcomes, burden, vaccination programme.

торной диагностики. Хорошо изучены клинические проявления. Установлено, что гепатит А — относительно доброкачественная инфекция, при ней не наблюдается злокачественных форм и хронического гепатита.

Заболевание характеризуется широким диапазоном клинических проявлений: от инapparантных субклинических форм, протекающих без клинических симптомов, до клинически выраженных форм с яркими симптомами интоксикации и довольно тяжелыми метаболическими нарушениями [2–4].

При типичном течении болезни отчетливо выражена цикличность с последовательной сменой четырех периодов: инкубационного, преджелтушного (продромального), желтушного (разгара) и постжелтушного (реконвалесцентного).

Период реконвалесценции в соответствии с его сущностью часто называют восстановительным в ранние или поздние сроки болезни. Этим подчеркивается его большое клиническое значение, поскольку процесс выздоровления при гепатите А, хотя и является неизбежным, но все же осуществляется многоступенчато и имеет несколько вариантов.

Течение гепатита А по продолжительности может быть острым или затяжным, а по характеру — гладким без обострений, с обострениями, а также с осложнениями со стороны желчных путей и с наложением интеркуррентных заболеваний.

В основу разграничения острого и затяжного течения положен временной фактор. При остром течении полное восстановление структуры и функции печени наступает через 2–3 мес, тогда как при затяжном течении — через 5–6 мес и даже в более поздние сроки.

Острое течение. По данным нашей клиники, острое течение наблюдается у 96,5% детей с верифицированным гепатитом А. В рамках острого течения может быть очень быстрое исчезновение клинических симптомов, и к концу 2–3 нед болезни наступает полное клиническое выздоровление с нормализацией функционального состояния печени. Однако, может быть и более медленная обратная динамика клинических проявлений с замедленным темпом восстановления функций печени. У этих детей общая продолжительность болезни, хотя и укладывается во временные рамки острого гепатита (2–3 мес), но в течение 6–8 нед после исчезновения желтухи могут оставаться те или иные жалобы (нарушение аппетита, неприятные ощущения в области печени и др.). При этом может сохраняться также увеличение, уплотнение или болезненность печени, редко — увеличение размеров селезенки, неполная нормализация функций печени (по результатам функциональных проб) и др. Среди обследованных нами 1158 детей, перенесших гепатит А, к моменту выписки из стационара (25–30-й день болезни) у 2/3 детей полностью отсутствовали клинические симптомы болезни и происходила нормализация большинства функциональных проб печени. При этом симптомы интоксикации у 73% детей исчезли уже к 10 дню болезни. Желтушность кожных покровов у 70% детей исчезла к 15 дню болезни, у остальных 30% она держалась в виде небольшой иктеричности склер до 25 дня. Полная нормализация показателей пигментного обмена у 2/3 детей наступила к 20 дню, у остальных — к 25–30 дню болезни. Активность печеночно-клеточных ферментов достигала нормальных значений к этому сроку у 54% больных; у 41% детей к этому периоду нормализовались размеры печени, у остальных (59%) край печени хотя и выступал из-под реберной дуги не более чем на 2–3 см, но у большинства из них это увеличение можно было связать с возрастными

особенностями. Через 2 мес от начала заболевания лишь у 14,2% детей, перенесших гепатит А, отмечалась незначительная гиперферментемия (показатели АлАТ превышали нормальные значения не более, чем в 2–3 раза) в сочетании с небольшим увеличением размеров печени (край печени выступал из-под реберной дуги на 1–2 см), повышением тимоловой пробы и явлениями диспротеинемии. Патологический процесс в этих случаях мы расценили как затянувшуюся реконвалесценцию. Дальнейшее течение болезни у большинства этих больных также было доброкачественным. Затяжное течение наблюдалось у 5% больных. Формирования хронического гепатита не отмечалось.

Затяжное течение. По современным представлениям, под затяжным гепатитом следует понимать такой патологический процесс, который характеризуется стойкими клиническими, биохимическими и морфологическими признаками активного гепатита длительностью от 3 до 6–9 мес. При гепатите А затяжной гепатит встречается относительно редко. С.Н. Соринсон наблюдал затяжное течение у 2,7% больных, И.В. Шахильдян — у 5,1%, П.А. Даминов — у 10%. Относительно широкий диапазон колебаний частоты затяжного течения гепатита А можно объяснить не только разным составом больных, но в первую очередь неодинаковым подходом к его диагностике. К затяжному гепатиту принято относить все случаи заболевания, продолжающиеся от 3 до 6 мес. По нашему мнению, при гепатите А у детей затяжной гепатит следует диагностировать при продолжительности заболевания более 2 мес.

У наблюдавшихся нами больных с затяжным гепатитом А начальные проявления болезни мало чем отличались от таковых при остром гепатите. Заболевание, как правило, начиналось остро, с подъема температуры тела до 38–39°C и появления симптомов интоксикации. Длительность преджелтушного периода в среднем составляла 5 ± 2 дней. С появлением желтухи симптомы интоксикации обычно ослабевали. Максимальной выраженности желтуха достигала на 2–3 день желтушного периода. В большинстве случаев симптомы интоксикации и желтухи исчезали в сроки, соответствующие острому течению болезни. Нарушение цикличности выявлялось лишь в периоде ранней реконвалесценции. При этом длительно оставались увеличенными размеры печени, редко селезенки. В сыворотке крови активность печеночно-клеточных ферментов не обнаруживала тенденции к нормализации, и оставались высокими показатели тимоловой пробы. У четверти больных с отчетливой первоначальной положительной динамикой клинических и биохимических показателей в периоде реконвалесценции вновь повысилась активность АлАТ и фруктозо-1-фосфатаальдозазы (Ф-1-ФА) и выросла величина тимоловой пробы, при этом только в единичных случаях появлялась незначительная (количество билирубина не превышало 35 мкмоль/л) и кратковременная желтуха.

Важно подчеркнуть, что затяжной гепатит А у детей, как правило, заканчивается выздоровлением. Среди наблюдавшихся нами 73 детей с затяжным гепатитом А у 63 выздоровление наступило в сроки от 3 до 5 мес и лишь у 6 детей в более поздние сроки, в том числе у 3 детей полное восстановление функции печени наступило на 9-м и даже 12-м мес от начала болезни.

Морфологические данные, полученные нами при пункционной биопсии печени на 4–6 мес от начала болезни, свидетельствовали о продолжении воспалительного процесса. Следовательно, фактические данные показывают, что процесс выздоровления при затяжном гепатите А может существенно затягиваться и быть более 6 мес, что дает

надежная защита против гепатита А

Для плановой вакцинации и борьбы со вспышками

- ▲ быстрая и длительная защита после однократной вакцинации
- ▲ гибкая схема ревакцинации (6- 60 мес)
- ▲ специальная педиатрическая дозировка

Хаврикс 720 – детям с 12 месяцев до 16 лет
Хаврикс 1440 – лицам старше 16 лет



Инструкция по применению вакцины Хаврикс (в сокращении)

Хаврикс — инактивированная вакцина для профилактики гепатита А
Регистрационное удостоверение: П № 013236/01 от 09.08.2007 г.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения для детей - 720 ЕД/1 доза. Суспензия для внутримышечного введения для взрослых - 1440 ЕД/1 доза.

Хаврикс® - инактивированная вакцина для профилактики гепатита А, представляющая собой стерильную суспензию инактивированных формальдегидом вирусов гепатита А (штамм НМ175), выращенных в культуре диплоидных клеток человека МRC5, концентрированных и адсорбированных на алюминия гидроксиде. 1,0 мл вакцины содержит 1440 ИФА-единиц антигена вируса гепатита А.

Вспомогательные вещества: алюминия гидроксид - 0,5 мг (сорбент), 2-феноксиэтанол - 5 мг (консервант), смесь аминокислот, натрия гидрофосфат, калия дигидрофосфат, полисорбат 20, калия хлорид, натрия хлорид, неомидина сульфат (следы), вода для инъекций.

Гомогенная суспензия белого цвета. При стоянии образуются бесцветная надосадочная жидкость и медленно выпадающий осадок белого цвета, легко разбивающийся при встряхивании. Вакцина отвечает всем требованиям Всемирной организации здравоохранения к производству медицинских иммунобиологических препаратов.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Вакцина для профилактики вирусного гепатита А.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Вакцина Хаврикс® обеспечивает защиту против гепатита А, формируя специфический иммунитет путем индукции выработки антител против вируса гепатита А (ВГА), а также активации клеточных механизмов иммунитета. Клинические исследования показали, что у 99% вакцинированных через 30 дней после введения первой дозы достигается серопротекция (> 20 мМЕ/мл). Данные, полученные при двукратном введении вакцины с интервалом 6-12 месяцев, позволяют сделать заключение, что 97% привитых через 25 лет после проведения курса будут иметь защитный титр антител (> 20 мМЕ/мл). Установлено, что после введения одной дозы вакцины Хаврикс® у 79% вакцинированных серопротекция достигается на 13-й день, у 86,3% - на 15-й день, у 95,2% - на 17-й день и у 99% - на 19-й день, т.е. эти временные интервалы короче, чем средний инкубационный период гепатита А (4 недели).

Эффективность вакцины Хаврикс® была оценена во время вспышек заболевания, поражавших большие группы населения (Аляска, Словакия, США, Великобритания, Израиль, Италия), а также в семейных очагах и организованных детских коллективах. Эти исследования показали, что вакцинация Хаврикс® привела к прекращению вспышек. При охвате прививками не менее 80% восприимчивого контингента купирование вспышки заболевания достигается в течение 4-8 недель. Для обеспечения долговременной защиты следует вводить вторую (ревакцинирующую) дозу в период между 6 и 12 месяцев после введения первой дозы. Было установлено, что ревакцинация, проведенная в период до 12-60 месяцев после вакцинации, индуцирует выработку такого же уровня антител, как и ревакцинация, проведенная через 6-12 месяцев. На основании имеющихся данных можно заключить, что лицам с неизменным иммунным статусом после проведения курса вакцинации, состоящего из двух доз, нет необходимости проводить дополнительную ревакцинацию.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика гепатита А с 12-месячного возраста.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины; симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины Хаврикс®. Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививки; при тяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры.

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ И ДОЗИРОВКИ

Способ введения

Вакцина Хаврикс предназначена для внутримышечного введения. Взрослым и детям старшего возраста вакцину следует вводить в область дельтовидной мышцы, а детям 12-24 месяцев - в переднелатеральную поверхность бедра.

Схемы введения

Разовая доза при первичной вакцинации для взрослых и подростков старше 16 лет составляет 1,0 мл, для детей и подростков до 16 лет - 0,5 мл. Ревакцинацию проводят через 6-12 месяцев после вакцинации, используя дозировку препарата, соответствующую возрасту. Оптимальный интервал между прививками составляет 6-12 месяцев. Ревакцинирующий (бустер) эффект достигается при введении бустер-дозы и в период 12-60 месяцев после введения вакцинирующей дозы.

ВЗАМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Вакцина Хаврикс может вводиться одновременно с инактивированными вакцинами Национального календаря профилактических прививок РФ. Препараты вводят с использованием разных шприцев и игл в разные части тела.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Вакцина Хаврикс® обычно хорошо переносится. Возможно развитие местных реакций: кратковременная болезненность в месте введения (оценивалась как сильная менее чем в 0,5% случаев); покраснение и припухлость, частота которых составляла около 4% от общего числа проведенных вакцинаций. Общие реакции относятся преимущественно к слабым, при этом продолжительность большинства из них не превышала 24 часов. Общие реакции проявлялись головной болью, недомоганием, рвотой, лихорадкой, тошнотой и потерей аппетита. Частота этих явлений составляла от 0,8% до 12,8% от общего числа вакцинаций. Все эти нежелательные явления проходили без последствий. Характер нежелательных реакций и симптомов у детей был таким же, как у взрослых, однако у них нежелательные реакции наблюдались с меньшей частотой. В ходе пострегистрационных наблюдений отмечали в редких случаях такие явления, как утомляемость, диарея, мигрень, артралгия, аллергические реакции, включая анафилактические реакции, а также судороги.

ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Применение во время беременности и лактации не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В регионах с низкой или умеренной эндемичностью гепатита А иммунизация вакциной Хаврикс® особо рекомендуется лицам с повышенным риском инфицирования, а также лицам, у которых гепатит А может иметь тяжелое течение

или заболевание которых гепатитом А в силу их профессиональной принадлежности может привести к возникновению вспышек. К ним относятся:

- Путешественники: лица, выезжающие в гиперэндемичные регионы или в регионы, где регистрируется вспышечная заболеваемость гепатитом А.
- Военнослужащие: служащие воинских частей, дислоцированных в районах с неудовлетворительными санитарными условиями или негарантированным водоснабжением.
- Лица, заболевание которых гепатитом А в силу их профессиональной принадлежности может привести к возникновению вспышек и для которых существует профессиональный риск заражения вирусом гепатита А: работники школ и детских дошкольных учреждений, средний и младший медицинский персонал, особенно в инфекционных, гастроэнтерологических и педиатрических лечебно-профилактических учреждениях, работники систем канализации и водоочистительных сооружений, работники предприятий общественного питания, пищевой промышленности, продуктовых складов, персонал закрытых учреждений системы ГУИН, соцобеспечения и медицинских учреждений.
- Лица, проживающие или находящиеся в очагах гепатита А, в том числе семейных, или проживающие на территориях, где регистрируется вспышечная заболеваемость.
- Лица с поведенческим риском заражения вирусом гепатита А: гомосексуалисты, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, наркоманы, употребляющие инъекционные наркотики.
- Пациенты, страдающие гемофилией.
- Лица, имеющие бытовые контакты с инфицированными. Выделение вируса может происходить в течение довольно длительного времени. В связи с этим проведение вакцинации рекомендуется для всех лиц, находящихся в контакте с инфицированными.
- Группы населения с известно высоким уровнем заболеваемости гепатитом А или те группы населения, в которых заболеваемость гепатитом А повышена в силу неудовлетворительных санитарно-гигиенических условий.
- Лица с хроническими заболеваниями печени или повышенным риском заболеваний печени (хронические носители вирусов гепатита В, С, дельта, лица, страдающие хроническими гепатитами алкогольного, аутоиммунного, токсического, лекарственного и другого генеза, лица с болезнью Вильсона-Коновалова, гематозами и гепатопатиями).

В регионах умеренной или высокой эндемичности вакцинация против гепатита А рекомендуется всему восприимчивому населению. Введение вакцины Хаврикс® на фоне протекающего заболевания гепатитом А в инкубационном периоде не ухудшает течения заболевания. Хаврикс® можно вводить ВИЧ-инфицированным пациентам. Наличие антител к вирусу гепатита А после первой прививки не является противопоказанием к ревакцинации.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,5 мл в шприце одноразовом вместимостью 1,5 мл. По 1,0 мл в шприце одноразовом вместимостью 1,5 мл. По 1 шприцу в пачке картонной вместе с инструкцией по медицинскому применению.

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

Транспортировать при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

формальное право считать такие формы хроническим гепатитом. В основе возникновения затяжного гепатита А лежат особенности иммунологического реагирования. Показатели клеточного иммунитета у таких больных на протяжении всего острого периода характеризуются незначительным снижением количества Т лимфоцитов и почти полным отсутствием сдвигов со стороны иммунорегуляторных субпопуляций. При этом коэффициент отношения Тхелперы/Т супрессоры не отклоняется от нормальных значений. Отсутствие перераспределения иммунорегуляторных субпопуляций, надо полагать, не способствует глобулинопродукции. У больных с затяжным гепатитом А количество В лимфоцитов и концентрация сывороточных IgG на высоте острого периода обычно находятся в пределах нормальных значений, а уровень специфических анти-HAV класса IgM хотя и повышается, но незначительно. Лишь в конце 2–3-го мес от начала заболевания наблюдается некоторое понижение количества Т супрессоров, что в конечном итоге приводит к увеличению количества В лимфоцитов, возрастанию концентрации сывороточных иммуноглобулинов в 1,5–2 раза и увеличению уровня специфических анти-HAV класса IgM. Такие иммунологические сдвиги приводили, хотя и к запоздалой, но все же полной элиминации вируса и выздоровлению.

Таким образом, по характеру иммунологического реагирования затяжной гепатит А приближается к острому гепатиту, с той лишь особенностью, что при нем отмечается замедленный специфический антителыный ответ и формируется удлинённый цикл инфекционного процесса.

Течение с обострением. Под обострением следует понимать усиление клинических признаков гепатита и ухудшение функциональных печеночных проб на фоне сохраняющегося патологического процесса в печени. Обострения следует отличать от рецидивов — повторного возникновения (после периода отсутствия видимых проявлений болезни) основного синдрома заболевания в виде увеличения размеров печени, нередко селезенки, появления желтухи, возможного повышения температуры тела и др. Рецидивы могут возникать и в виде безжелтушного варианта. Как обострения, так и рецидивы всегда сопровождаются повышением активности печеночно-клеточных ферментов, которое обычно предшествует их появлению и как бы сигнализирует об их возникновении. Обнаруживаются также соответствующие изменения осадочных белковых проб и других лабораторных тестов. В ряде случаев отмечается только отклонение со стороны печеночных тестов без каких-либо клинических проявлений болезни. Это так называемые биохимические обострения.

Причины возникновения обострений и рецидивов в настоящее время точно не установлены. Учитывая, что рецидивы возникают в большинстве случаев на 2–4 мес от начала гепатита А, можно предполагать суперинфицирование вирусами другого вида гепатита. По данным литературы, в половине случаев во время «рецидива» обнаруживается транзиторная HBs-антигемия, что свидетельствует в пользу наслывшегося гепатита В. Показано, что при наложении гепатита В течение гепатита А бывает волнообразным за счет ферментативных обострений, или возникают «рецидивы», протекающие с типичной клинической картиной гепатита В. Исследования, проведенные в нашей клинике, подтверждают ведущую роль суперинфекции в генезе возникновения рецидивов при гепатите А. Практически у всех детей с так называемым «рецидивом» гепатита А мы документировали суперинфекцию HB-вирусом или не могли исключить наложение гепатита С.

Но если вопрос о генезе возникновения рецидивов гепатита А большинством исследователей решается однозначно и расценивается как наложение другого вида гепатита, то понять причину обострений не всегда бывает просто. Весьма часто обострения гепатита А возникают у детей с так называемой затянувшейся реконвалесценцией, то есть на фоне еще сохраняющейся активности печеночно-клеточных ферментов и нарушений других печеночных проб. Усиление активности патологического процесса в печени в таких случаях возникает без видимых причин и, как правило, на фоне циркуляции в крови специфических анти-HAV класса IgM. Можно, конечно, предполагать, как это делает, например, И.В. Шахгильдян, что в этих случаях имеет место заражение другим антигенным вариантом вируса гепатита А, но все же больше оснований считать, что основной причиной возникновения обострения является активация вируса, возникающая у ребенка с функциональной недостаточностью иммунитета и запаздыванием полноценного иммунологического реагирования, следствием чего может явиться низкий уровень специфического антителогенеза и повторный прорыв вируса в свободную циркуляцию. В ряде случаев в периоде, предшествующем возникновению обострения, мы наблюдали снижение титра анти-HAV класса IgA в сыворотке крови.

Течение с поражением желчных путей. При гепатите А поражение желчных путей обычно проявляется дискинетическими явлениями, которые могут быть диагностированы в любом периоде болезни. Преобладающим типом дискинезии является гипертонический, характеризующийся гипертонией мышцы-сжимателя, повышенным тонусом пузырного протока и желчного пузыря. Эти изменения отмечаются при любой форме гепатита А, но более резко выражены при среднетяжелой форме, особенно у больных с холестатическим синдромом.

У большинства детей дискинетические явления в желчевыводящих путях проходят без какого-либо лечения по мере ликвидации симптомов вирусного поражения печени, что дает основание их возникновение в остром периоде болезни связывать непосредственно с HAV-инфекцией. Поражение желчных путей в остром периоде гепатита А существенно не влияет на характер течения патологического процесса в печени. Общая продолжительность болезни в большинстве случаев укладывается в рамки острого гепатита. Только в редких случаях поражение желчных путей сопровождается холестатическим синдромом. Нередко поражение желчных путей выявляется в периоде реконвалесценции. При этом дети жалуются на периодически возникающие боли в животе, тошноту, иногда рвоту. Часто у них бывает отрыжка натошак. При объективном осмотре удается обнаружить болезненность печени, преимущественно в проекции желчного пузыря. В части случаев отмечаются положительные «пузырные» симптомы и гепатомегалия без отчетливых субъективных жалоб.

Течение с наложением интеркуррентных заболеваний. Принято считать, что сочетание двух инфекционных болезней всегда оказывает взаимное влияние на их клиническое течение. Многие рассматривают и интеркуррентные заболевания как одну из возможных причин обострений, рецидивов и затяжного течения гепатита А.

В литературе высказывается мнение об отягщающем влиянии на течение болезни таких интеркуррентных инфекций, как дизентерия, пневмония, брюшной тиф, ОРИ, корь, коклюш, а также глистной инвазии, гастроудодении, язвенного колита и многих других.

Следует, однако, отметить, что большинство данных литературы по проблеме микст-гепатитов мало убедительны, так как наблюдения проводились на неverified гепатите А, и, следовательно, у этой группы больных не исключали гепатит В, С и «ни А, ни В».

Среди наблюдавшихся нами 987 детей с verified гепатитом А в 33% случаев заболевание протекало в сочетании с другими инфекциями, в том числе, у 23% с ОРИ и у 4% — с инфекцией мочевыводящих путей.

Существенного влияния интеркуррентных заболеваний на выраженность клинических проявлений, степень функциональных нарушений, а также характер течения, ближайшие и отдаленные исходы гепатита А мы не наблюдали. Лишь у отдельных больных при наложении интеркуррентного заболевания вновь отмечалось увеличение размеров печени, оживление активности печеночно-клеточных ферментов, увеличение показателя тимоловой пробы и даже замедленный темп функционального восстановления печени. Однако, и у этих детей связать отмеченные изменения исключительно только с наслаивающейся инфекцией не представлялось возможным. Очевидно, что вопрос о взаимном влиянии гепатита А и сопутствующих заболеваний нельзя считать полностью решенным; по нашему мнению, нет достаточных оснований преувеличивать значение интеркуррентных заболеваний для тяжести, характера течения и исходов гепатита А у детей.

Исходы гепатита А у детей. Исходами гепатита А являются выздоровление с полным восстановлением структуры и функции печени, выздоровление с анатомическим дефектом (остаточным фиброзом) или с формированием различных осложнений со стороны желчных путей и гастродуоденальной зоны.

Выздоровление с полным восстановлением структуры и функции печени. По данным нашей клиники, из 1158 детей, перенесших гепатит А, к моменту выписки из стационара (25–30 день болезни), клиническое выздоровление и нормализация биохимических тестов отмечались в 50% случаев, через 2 мес — в 67,6%, через 3 мес — в 76%, через 6 мес — в 88,4% у остальных 11,6% детей — через 6 мес от начала заболевания выявлялись различные последствия гепатита А, в том числе у 4,4% — увеличение и уплотнение печени при полном сохранении ее функций, у 7,2% — боли в животе за счет дискинезии желчных путей (3%), холецистита или холангита (1,5%), гастродуоденита (2,5%), панкреатопатии (0,2%). Ни в одном случае мы не наблюдали формирования хронического гепатита.

Выздоровление с анатомическим дефектом, постгепатитная гепатомегалия (остаточный фиброз) — это длительно или пожизненно сохраняющееся увеличение размеров печени после перенесенного гепатита А при полном отсутствии клинических симптомов и лабораторных сдвигов. Морфологической основой гепатомегалии является остаточный фиброз печени, при этом дистрофические изменения со стороны гепатоцитов полностью отсутствуют, но возможны пролиферация Купферовских клеток и огрубение стромы. Следует, однако, отметить, что не любое увеличение печени после острого гепатита можно трактовать как остаточный фиброз. По данным нашей клиники, увеличение размеров и уплотнение печени через 1 мес после выписки из стационара отмечается у 32,4% детей, через 3 мес — у 24%, а через 6 мес — у 11,6% детей. У всех этих детей печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5–2,5 см и была безболезненной, а биохимические тесты указывали на полное восстановление ее функциональной активности. По формаль-

ным признакам такое увеличение размеров печени можно было бы трактовать как остаточный фиброз печени в исходе гепатита А. Однако, при тщательном изучении анамнеза и в результате целенаправленного обследования (УЗИ, иммунологические тесты и др.) у большинства этих детей увеличение размеров печени мы расценили как конституциональную особенность или как результат перенесенных ранее других заболеваний. Только у 4,5% детей мы смогли документировать остаточный фиброз в исходе гепатита А.

Поражение желчных путей правильнее трактовать не как исход, а как осложнение гепатита А, возникающее в результате сочетанного поражения желчевыводящих путей вирусом и вторичной микробной флорой. По своей природе это дискинетический или воспалительный процесс. Нередко он сочетается с поражением других отделов желудочно-кишечного тракта: гастродуоденитом, панкреатитом, энтероколитом.

Клинически поражение желчных путей проявляется наличием различного характера жалоб: боли в правом подреберье или эпигастрии, чаще периодические или приступообразные, связанные с приемом пищи, иногда чувство тяжести или давления в правом подреберье, тошнота, рвота. Как правило, боли в животе у этих детей появляются спустя 2–3 мес после перенесенного гепатита А.

Среди наблюдавшихся нами 1158 детей с гепатитом А боли в животе через 6 мес от начала заболевания отмечались в 84 случаях, что составляет 7,2%. У всех этих детей, наряду с умеренной гепатомегалией отмечались жалобы на боли в животе, тошнота, иногда рвота, отрыжка натощак или связанная с приемом пищи. При пальпации обнаруживалась болезненность в эпигастральной области. У части детей выявлялись положительные «пузырные» симптомы и гепатомегалия без отчетливых субъективных жалоб. Комплексное клинко-лабораторное обследование позволило исключить формирование хронического гепатита у всех этих детей. Для уточнения диагноза эти дети были обследованы в условиях гастроэнтерологического центра с применением современных методов исследования (эзофагогастродуоденофиброскопия, колоноскопия, ирригоскопия, фракционное исследование желудочного сока, дуоденальное зондирование и др.).

При анализе анамнестических данных выяснилось, что у половины детей жалобы на боли в животе и диспепсические расстройства отмечались и до заболевания гепатитом А. Часть из них лечилась в соматических стационарах по поводу хронического гастродуоденита, дискинезии желчевыводящих путей, хронического колита и др. Длительность указанных болезней до возникновения гепатита А составляла 1–7 лет. В ранние сроки реконвалесценции (спустя 2–4 нед после выписки из гепатитного стационара) у всех этих детей вновь появились боли в животе и диспептические симптомы. При обследовании у большинства было диагностировано обострение хронического гастродуоденита. При эзофагогастродуоденофиброскопии в 82% случаев были обнаружены изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В отдельных случаях при отсутствии эндоскопических признаков поражения выявлены функциональные нарушения кислото- и секреторной функции желудка. Нередко выявлялась сочетанная патология гастродуоденальной системы, кишечника и желчевыводящих путей.

Ретроспективный анализ анамнестических данных показал, что у большинства этих детей (62%) отмечалась отягощенная наследственность по гастроэнтерологической патологии, проявляющаяся явлениями пищевой или

поливалентной аллергии, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и др.

У другой половины детей жалоб на боли в животе или каких-либо диспептических расстройств до заболевания гепатитом А не отмечалось. Боли у этих детей появились спустя 2–3 мес после начала гепатита и носили различный характер, чаще в ранние сроки после приема пищи, реже в поздние сроки или были постоянными. Как правило, боли возникали в связи с физической нагрузкой, носили приступообразный или ноющий характер. Из диспептических явлений обычно отмечались тошнота, реже рвота, неустойчивый стул, отрыжка, изжога, запоры.

При клиническом обследовании выявлялась болезненность при пальпации в эпигастральной и пилорoduodenальной областях, в правом подреберье и в точке желчного пузыря. У всех этих детей отмечалось увеличение размеров печени (нижний край выступал из-под реберной дуги на 2–3 см) и выявлялись положительные «пузырные» симптомы. При эндоскопическом исследовании у 76,7% детей были обнаружены признаки поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. У 63% детей патология была сочетанной (гастродуоденит), а у 16,9% — изолированной (гастрит или дуоденит). Только у 17,8% детей визуально не выявлено изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако, при фракционном исследовании желудочного сока у части из них были установлены нарушения кислото- и секретообразующей функции желудка.

В подавляющем большинстве случаев (85,7%), наряду с поражением гастродуоденальной зоны, выявлены дискинетические нарушения желчного пузыря. У отдельных детей они сочетались с аномалией развития желчного пузыря или с явлениями вялотекущего холецистита.

Таким образом, выявляемые у реконвалесцентов гепатита А так называемые остаточные явления или отдаленные последствия в виде длительно сохраняющихся симптомов общей астенизации, неопределенных болей в животе, увеличения размеров печени, жалоб диспептического характера и др., которые в практической работе принято трактовать как «постгепатитный синдром», при тщательном целенаправленном обследовании в большинстве случаев расшифровываются как хроническая гастродуоденальная или гепатобилиарная патология, выявившаяся или возникшая в связи с гепатитом А. Поэтому при наличии жалоб на боли в животе, изжогу, тошноту или рвоту в периоде реконвалесценции гепатита А необходимо проводить углубленное обследование ребенка с целью выявления патологии со стороны гастродуоде-

нальной и билиарной систем. Такие дети должны наблюдаться у гастроэнтеролога и получать соответствующую терапию.

Постгепатитную гипербилирубинемия или синдром Жильбера лишь условно можно связать с перенесенным вирусным гепатитом. По современным представлениям, этот синдром обусловлен наследственным дефектом обмена билирубина, приводящего к нарушению трансформации неконъюгированного билирубина или нарушению экскреции конъюгированного и, как следствие, — накоплению в крови непрямой фракции билирубина (синдром Жильбера) или прямой фракции (синдром Ротора, Дабина–Джонсона и др.). Это наследственное заболевание, а вирусный гепатит в этих случаях является провоцирующим фактором, выявляющим эту патологию так же, как и различные другие, как, например, физические или эмоциональные нагрузки, ОРВИ и др.

В исходе гепатита А синдром Жильбера развивается у 1–3% детей, обычно в течение первого года после острого периода болезни. Чаще он возникает у мальчиков в пубертатном периоде. Ведущим клиническим симптомом является нерезко выраженная желтуха за счет умеренного повышения в крови неконъюгированного билирубина (обычно не более 80 мкмоль/л) при полном отсутствии признаков, свойственных для гемолитических желтух и вирусных гепатитов. То же можно сказать и в отношении синдрома Ротора и Дабина–Джонсона с той лишь особенностью, что в крови в этих случаях оказывается повышенным содержание исключительно конъюгированного билирубина.

Широко распространенное представление о гепатите А как о доброкачественном заболевании с благоприятным исходом нуждается в переосмыслении. Даже при остром течении болезни у большинства детей отмечается медленное восстановление функционального состояния печени, и часто формируются нежелательные отдаленные последствия, существенно нарушающие состояние здоровья человека и нации в целом. Даже при наблюдающейся в последние годы тенденции снижения заболеваемости гепатитом А, экономические потери, связанные с этим заболеванием, высоки. **Решение проблемы гепатита А возможно только на пути проведения массовой вакцинопрофилактики в рамках национального календаря профилактических прививок.**

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. — М.: Гэотар Медицина, 2006. — 687 с.
2. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV. — М., 2003. — 431 с.
3. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. — London: Blackwell Science Ltd., 1997. — 400 p.
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Практическое руководство. Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 432 с.