

УДК 616.36-002.2-022.6-053.2:614.2

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Р.А. Маткивский, Е.П. Усанова, С.Н. Шереметьева, О.А. Шапкина, Г.Н. Разживина,

ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития»

Усанова Елена Пантелеймоновна – e-mail: eusanova@mail.ru

На основе анализа литературных данных выделены медико-социальные факторы риска, влияющие на течение и исходы хронического вирусного гепатита у детей. Это позволило авторам обосновать меры профилактики относительно конкретного фактора и сформулировать основные ее направления.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, факторы риска, профилактика.

On the basis of the analysis of literary data are allocated medical and the social factors of risk influencing current and outcomes of a chronic virus hepatitis at children. It has allowed authors to prove measures and to formulate directions of preventive maintenance concerning the concrete factor.

Key words: Chronic virus hepatitis, risk factors, preventive maintenance.

На современном этапе в структуре заболеваемости детей по медико-социальной значимости первое место занимают хронические инфекции с высоким риском возможных осложнений. К таким заболеваниям относятся хронические вирусные гепатиты (ХВГ) – медленно прогрессирующие хронические инфекции, протекающие, как правило, с фиброзированием ткани печени.

Отсутствие своевременного патогенетического лечения или его неэффективность приводят к необратимым изменениям в виде цирроза и рака печени с развитием тяжелой инвалидизации и высокой вероятностью ранней летальности [1–4]. Особенно неблагоприятна ситуация при инфицировании детей раннего возраста. В этом случае тяжелые исходы ХВГ у большинства пациентов будут формироваться в молодом трудоспособном возрасте. Так, по данным E. Sokaе et al. 42% взрослых пациентов с циррозом печени (ЦП) и гепатокарциномой имеют «истoki» хронического вирусного гепатита в детстве [5]. Исследования японских ученых (Fujiisavwa T. et al.) показали, что из 52 детей с ХВГ, инфицированных перинатально, у 3,8% в возрасте 15–27 лет развился первичный рак печени [6, 7]. По данным ВОЗ от

острых и хронических форм HBV-инфекции ежегодно погибает не менее 250 000 человек, что составляет суммарное 9-е место среди причин смертности населения в разных регионах мира [8]. Частота неблагоприятных исходов ХВГ имеет устойчивую тенденцию к нарастанию: по данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии у больных хроническими вирусными гепатитами прогнозируется кумулятивный рост числа летальных осложнений [9].

В связи с чем актуальным остается поиск путей первичной, вторичной и третичной профилактики хронических вирусных гепатитов у детей на основе изучения патогенетических механизмов развития, этиологических особенностей и медико-социальных факторов, определяющих возникновение этой патологии и влияющих на ее течение и прогноз.

В патогенезе ХВГ ведущая роль отводится персистенции вируса-возбудителя в условиях несостоятельности Т-клеточного иммунитета, функциональной неполноценности макрофагов и дефицита системы интерферона [10–15]. Именно различие иммунного ответа на антигены вирусов гепатитов в ткани печени определяет широкий спектр поражений – от бессимптомного носительства до фиброза, цирроза, печеночной

недостаточности [16, 17]. В соответствии с данной концепцией строится современная этиотропная терапия ХВГ.

В современных условиях ХВГ характеризуется полиморфными клиническими проявлениями, различными темпами прогрессирования, нередко формированием неблагоприятных последствий. Клиническая картина зависит от фазы заболевания, степени активности патологического процесса, выраженности морфологических изменений в печени, наличия или отсутствия сопутствующей патологии, различных преморбидных состояний [18–20]. При этом возбудители гепатита, являясь основными гепатотропными вирусами, в целом вызывают сходные клинико-морфологические изменения в организме, а различия в клинической картине подчеркивают значение прочих факторов, не связанных с этиопатогенностью возбудителя. Если до недавнего времени исследователями учитывались только прямые связи между причиной и следствием, то на современном этапе в целях учета факторов, влияющих на уровень здоровья ребенка с ХВГ, необходимо, не ограничиваясь выявлением линейных (прямых) связей, обращаться к многофакторному анализу.

В литературных источниках имеются сведения о значении в патогенезе инфекций возраста инфицирования больных. Так, хроническая HBV-инфекция развивается у 90–98% детей, рожденных HbeAg-позитивными матерями, в результате перинатального инфицирования. У грудных детей эта цифра снижается до 40–70%, у детей в возрасте 4–6 лет – до 10–40%, тогда как у взрослых персистенция HBV возникает лишь у 5–10% лиц [21].

Вероятность развития хронического носительства HBV значительно возрастает при инфицировании, происшедшем перинатально, а также в грудном и раннем возрасте. По данным Sherlock S., 98% новорожденных, инфицированных перинатально, становятся хроническими носителями HBV [22].

Ранний возраст – один из наиболее важных факторов, предрасполагающих к хронизации гепатита В: при инфицировании на 1-м году жизни ее частота достигает 70–90%, в 2–3 года – 40–70%, в 4–6 лет – 10–40% и у детей старше 7 лет – 6–10%, т. е. совпадает с аналогичным показателем у взрослых. В то же время существует мнение, что хронизация процесса и прогрессирование фиброза у взрослых тем выше, чем старше возраст инфицированного человека. Показано, что нарастание фиброза печени происходит быстрее у лиц, инфицированных после 40 лет. У больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) старше 50 лет эволюция в ЦП происходит в 18 раз быстрее, чем у лиц молодого возраста [23]. В противоположность этому, в работе Freeman A.J. et al., возраст инфицирования взрослых пациентов HС-вирусом не влиял на исходы ХГС [24].

Противоречивы результаты исследований, касающиеся и половой принадлежности пациентов: установлено, что хронический вирусный гепатит В (ХГВ) наиболее часто встречается у мальчиков по сравнению с девочками, в соотношении 35:13. Превалирование патологии у мальчиков отмечено и

при ХГС (18:2) и микст-инфекции (7:2). По литературным данным у детей с ХГС степень фиброза не связана с полом. Однако есть свидетельства того, что наиболее тяжелое течение ХГВ с переходом в ЦП отмечается у девочек [25].

Длительность инфекции и вопрос о частоте и сроках развития ЦП также остается открытым. Считается, что длительность течения при ХВГ коррелирует с выраженностью фиброза печени. P. Simmonds (1996) наблюдал увеличение частоты выявления ЦП среди больных ХГС с возрастом: от 3% у больных младше 30 лет до 7% в возрастной группе 30–39 лет и 43% у пациентов старше 60-летнего возраста. Poynard et al. (2001) сообщают результаты наблюдения за 2313 больными ХГС, не получавшими лечения. Доля пациентов без ЦП составила 91% через 20 лет после инфицирования и 56% – через 40 лет. С ускоренным прогрессированием и развитием ЦП связывают три фактора: возраст при инфицировании, употребление алкоголя (50 и более грамм в день) и мужской пол.

Установлена взаимосвязь между табакокурением и выраженностью фиброза печени у больных хроническим гепатитом. Поскольку в подростковом возрасте курение и употребление алкоголя имеют место, это следует учитывать в структуре факторов, способствующих прогрессированию ХВГ.

Выявлены расовые и национальные различия в распространенности прогрессирующего течения заболевания с формированием фиброза и цирроза печени. По данным североамериканских авторов выраженность некрозовоспалительных изменений и фиброза печени при ХГС была меньшей у негров по сравнению с белыми американцами [26]. В других работах подсчитано, что у испаноговорящих североамериканцев биохимическая и гистологическая активность процесса при ХВГ превышали таковые у негров и белых американцев; частота формирования ЦП у испаноговорящих североамериканцев была выше, чем у негров, и имела тенденцию к превышению таковой у белых. По данным австралийских исследователей, среди многочисленных этнических групп, проживающих на территории Австралии, выраженный фиброз печени при ХВГ с наибольшей частотой регистрируется у лиц так называемой средиземноморской этнической принадлежности.

Получены существенные различия в клинко-иммунологических проявлениях и исходах вирусного гепатита В у лиц, проживающих в регионах с разным уровнем загрязнения окружающей среды. Неблагоприятные экологические факторы (загрязнение атмосферы пылью, окисью углерода, двуокисью азота, свинцом, в 8–12 раз превышающее максимальные разовые предельно допустимые концентрации) способствуют формированию атипичных форм вирусного гепатита (21,4% против 12,3% у лиц, проживающих в чистой зоне), затяжному течению болезни, значительному снижению количества и функциональной активности Т-лимфоцитов [27].

По литературным данным, повышенные риски обнаружения гепатитов В и С отмечались среди пациентов с низким

экономическим и социальным статусом, пребывающих в местах лишения свободы, а «факторами защиты» оказались высшее образование, наличие работы и семьи [28, 29].

В то же время, имеются публикации о том, что в детском возрасте прогрессирование патологического процесса и формирование цирроза печени в исходе вирусных гепатитов независимо от этиологии заболевания происходит в достаточно ранние сроки от момента инфицирования, ассоциируется с повышенной активностью патологического процесса и не зависит от возраста и способа инфицирования, наличия и характера предшествующих сопутствующих заболеваний, генотипа возбудителя и длительности течения инфекции [30].

ТАБЛИЦА.

Медико-социальные факторы, влияющие на течение и исход ХВГ и меры профилактики по снижению их интенсивности

№ пп	Факторы риска	Меры профилактики
1.	Возраст	Профилактика инфицирования плода, новорожденных и детей раннего возраста
2.	Пол	Мальчики как группа внимания при профилактических осмотрах
3.	Длительность инфицирования	Своевременная диагностика и лечение
4.	Наличие у больного иммунодефицитных состояний (пациенты, находящиеся на гемодиализе, ВИЧ-инфицированные, получающие иммуносупрессивную терапию и т. д.).	Профилактика и коррекция иммунодефицитных состояний
5.	Наличие вредных привычек (употребление алкоголя, наркотиков, табакокурение)	Отказ от вредных привычек, пропаганда здорового образа жизни
6.	Загрязнение окружающей среды	Экологически безопасная среда обитания, методы и средства экологической защиты населения
7.	Неблагополучный социальный статус семьи ребенка с ХВГ	Мероприятия медико-социальной защиты
8.	Эпидемиологическое неблагополучие групп риска (лиц, связанных с непосредственным контактом с инфицированными больными)	Специфическая профилактика. Индивидуальные средства защиты
9.	Особенности путей передачи (вертикальный, горизонтальный)	Формирование эпидемически безопасного поведения, ЗОЖ
10.	Особенности этиологии, сочетанность возбудителей	Своевременная диагностика, противозидемические меры в очаге, специфическая профилактика
11.	Наличие психосоматических нарушений	Создание условий психоэмоционального комфорта, стабильности

Наличие значительных групп населения, подвергающихся наибольшему риску заражения гепатитами (детское население, медицинский персонал, беременные женщины, лица из групп социального риска) диктует необходимость широкого

внедрения мер специфической профилактики. Накопленный мировой опыт в области вакцинопрофилактики гепатита В свидетельствует об эффективности этого пути снижения заболеваемости гепатитом В и его грозных последствий. В течение последних двух лет в нашей стране против гепатита В привито около 19 млн человек, из них около 60% составляют дети до 18 лет. Значительное увеличение иммунной прослойки способствовало снижению уровня носительства вируса гепатита В среди детей: с 10,8 на 100 000 населения в 2004 г. до 5,7 в 2007 г., а также заболеваемости хроническими гепатитами – соответственно с 2,7 до 1,4 на 100 000 населения [31]. Это позволяет говорить об управляемости данной инфекции.

Поскольку к основным путям передачи HBV, HDV и HCV относят парентеральный и половой, принципиальное значение имеют мероприятия по предупреждению наркомании и беспорядочных половых связей, разъяснительная работа с подростками по пропаганде здорового образа жизни в рамках специальных образовательных и медицинских программ. В развитие данного направления в Российской Федерации при ЛПУ создается сеть Центров здоровья, кабинетов профилактики и кабинетов здорового ребенка, в задачи которых входит пропаганда здорового образа жизни, медико-профилактическое образование населения, проведение культурно-массовых мероприятий по формированию у населения навыков культуры здоровья.

Обобщая литературные данные, можно выделить ряд медико-социальных факторов, влияющих на течение и исход ХВГ у детей и, соответственно, меры профилактики по снижению их интенсивности (таблица).

Профилактическая работа по предупреждению формирования неблагоприятных исходов ХВГ включает следующие основные направления:

- ранняя диагностика и лечение с использованием современных высокотехнологичных методов;
- непрерывность наблюдения за больными ХВГ на всех этапах медицинского обеспечения: стационар – поликлиника – реабилитационный центр – санаторно-курортное учреждение;
- формирование активной позиции родителей и ребенка в реализации мероприятий по укреплению здоровья больного ХВГ;
- использование эффективных технологий восстановительной медицины, направленных на повышение общего уровня здоровья и качества жизни больных ХВГ.

Наш опыт свидетельствует, что из технологий восстановительной медицины целям профилактики неблагоприятных исходов ХВГ наиболее полно соответствует реализация медицинскими учреждениями реабилитационных программ, основанных на комплексном понимании происходящих с ребенком вследствие болезни изменений [32]. Учитывая практически все сферы жизнедеятельности больного, программы реабилитации позволяют достигать

эквивалентности медицинского воздействия наиболее оптимальным способом. При этом используются возможности и резервы детского организма, напрямую не связанные с этиопатогенезом протекающего процесса, следовательно, обладающие высоким потенциалом и позволяющие эффективно использовать их для решения текущих задач.



ЛИТЕРАТУРА

1. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. М. 1998.
2. Басистова А.А. Актуальные вопросы деятельности научно-практического центра детской гепатологии. Материалы VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». М. 2001. С. 10-12.
3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. М. 2003.
4. Шереметьева С.Н., Усанова Е.П., Маткинский Р.А. Детская инвалидность вследствие хронических заболеваний органов пищеварения и пути решения проблемы на региональном уровне. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2009. № 3. С. 33-35.
5. Sokae E.M., Roberts E.A. et al. Doseranging study of the pharmacokinetics, safety and preliminary efficacy of Lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001. № 44. P. 590-597.
6. Fujisawa T., Inui A., Komatsu H. et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B. H such Hui Tsu chin. 1998. Vol. 39. P. 146-149.
7. Beasley R.P. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer. 1988. Vol. 6. P. 1942-1945.
8. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. М.: Гэотар-Медиа, 2008. С. 372-380.
9. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в России. Мир вирусных гепатитов. 2003. № 7-8. С. 9-11.
10. Нестерова И.В. Особенности функционирования противовирусного иммунитета. Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4. № 3. С. 89-94.
11. Евстигнеева И.С., Чуйкова К.И. Оценка иммунного статуса у больных с HBV-инфекцией. Материалы VII Российского съезда инфекционистов «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней». Н.Новгород: Ремедиум Приволжье, 2006. Специальный выпуск. С. 151.
12. Ивкова А.Н., Федоров А.Н., Сторожаков Г.И. Роль цитокинов в развитии фиброза печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006. № 1. С. 2-9.
13. Серов В.В. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 4. С. 12-23.
14. Бурневич Э. Вирусологический мониторинг противовирусной терапии. Врач. 2006. Специальный выпуск. С. 1-9.
15. Собчак Д.М. Характеристика иммунного ответа у больных острым и хроническим гепатитом С, ее значение в прогнозировании течения болезни и эффективности противовирусной терапии. Автореф. дис ... докт. мед. наук. СПб. 2007.
16. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 2. С. 4-11.
17. Павлов Ч.С., Бакулин И.Г. Вирус гепатита В - основной этиологический фактор хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 16. № 4. С. 157-160.
18. Баранов А.А., Каганов Б.С., Потапов А.С., Зайнутдинов З.М. Хронический гепатит В у детей. Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1. № 3. С. 44-45.
19. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Чаплыгина Г.В., Ковалев О.Б., Конев В.А. Отдаленные результаты интерферонотерапии у детей с хроническим гепатитом В. Детские инфекции. 2007. № 4. С. 16-25.
20. Медико-социальные аспекты хронического вирусного гепатита у детей. Монография под ред. Е.П.Усановой, Е.И. Шабуниной. Н.Новгород. 2009.
21. Kao J.H. et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2000. Vol. 118. P. 554-559.
22. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М. 1999.
23. Kage M. et al. Long-term evolution of fibrosis from chronic hepatitis to cirrhosis in patients with hepatitis C: Morphometric analysis of repeated biopsies. Hepatology. 1997. Vol. 25. P. 1028-1031.
24. Freeman A.J., Law M.G., Kaldor J.M., Dore G.J. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Viral. Hepat. 2003. Vol. 10. P. 285-293.
25. Волюнец Г.В. Значение генетических факторов и HB-вирусной персистенции у родителей в формировании хронического гепатита и цирроза печени у детей. Автореф. дисс. ... к. м. н. М. 1987.
26. Crosse K. et al. Racial differences in liver inflammation and fibrosis related to chronic hepatitis C. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2. P. 463-468.
27. Бондаренко А.Л., Шустов А.В., Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф. Прогнозирование хронического вирусного гепатита. Российский медицинский журнал. 1998. № 1. С. 15-17.
28. Баяндин, Р.Б. Частота обнаружения маркеров, генотипы вируса и факторы риска гепатита В у пациентов инфекционного отделения городской больницы Барнаула. Инфекционные болезни. 2007. Т. 5. № 1. С. 5-10.
29. Кулырова Б.М. Качество жизни больных гепатитом С при разных видах лечения. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. № 3. С. 36-38.
30. Чуелов С.Б., Россина А.Л. Факторы, влияющие на прогрессирование фиброза и формирование цирроза печени при хронических вирусных гепатитах. Детские инфекции. 2007. № 4. С. 34-40.
31. Онищенко Г.Г. Санитарно-эпидемиологическое благополучие среды и здоровье детского населения. Журн. микробиол. 2008. № 6. С. 15-19.
32. Шереметьева С.Н., Усанова Е.П., Разживина Г.Н., Маткинский Р.А. Факторы риска формирования детской инвалидности, обусловленные последствиями хронических заболеваний органов пищеварения. Здравоохранение Российской Федерации. 2003. № 5. С. 38-42.