

к своей профессии, любви к России. Каждый, кто работал с Юрием Евгеньевичем, ежедневно профессионально обо-

гащался, и все, кто знал этого замечательного доктора, будут помнить его, пока живы...

Сотрудники кафедр педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии, Новокузнецкого института усовершенствования врачей, Красноярской государственной медицинской академии, многочисленные коллеги и ученики

Памяти профессора Ю.Е. Малаховского посвящается

© Малаховский Ю.Е., Котович М.М., 2004

Ю.Е. Малаховский, М.М. Котович

ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: ВЗГЛЯД ЧЕРЕЗ ПОКОЛЕНИЕ

Институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк, РФ

За последнюю четверть века достигнуты значительные успехи в развитии детской гепатологии. Это, прежде всего, расшифровка этиологических факторов, обуславливающих развитие хронического воспаления и/или фиброза в ткани печени, создание новой классификации хронических гепатитов и применение ее в педиатрической практике. Накопился определенный опыт лечения противовирусными препаратами, прежде всего интерферонами (ИФН) хронического гепатита В (ХГВ) и хронического гепатита С (ХГС) у взрослых и детей. Появилась возможность родственной трансплантации печени у детей, проводится большая работа по правильному и своевременному отбору пациентов и доноров, усовершенствуются методы иммуносупрессивной терапии.

Доминирующая роль в развитии хронических заболеваний печени (ХЗП) как у детей, так и у взрослых принадлежит гепатотропной вирусной инфекции. В то же время у детей имеют место врожденные аномалии обмена веществ и врожденные пороки развития желчевыводящих путей. Аутоиммунные заболевания, такие как аутоиммунный гепатит (АИГ) и первично склерозирующий холангит (ПСХ), дебютируют в детском возрасте и могут иметь неблагоприятный прогноз. Особенности ХЗП у детей требуют четких диагностических критериев для установления диагноза, определения показаний к лечению и контроля его эффективности.

Значение выявленного этиологического фактора может оцениваться со следующих позиций: эпидемиология, наследственная предрасположенность, лечение и профилактика. Терапевтическим и профилактическим аспектам принадлежит ведущая роль.

С усовершенствованием методов лабораторной диагностики претерпела ряд изменений структура ХЗП, в том числе и у детей. Прежде всего, это касается группы заболеваний неуточненной этиологии, которая, по нашим данным, составляла до 25% в 1985—1989 гг. и лишь 4,5% к 2003 г. Гистологическим изменениям в ткани печени принадлежит ведущая роль в установлении диагноза и определении прогноза при ХЗП. Пункционная биопсия печени (ПБП) односекундным методом Менгини применяется нами уже более 30 лет. За это время проведено более 3500 исследований. Осложнения (серьезные у 0,11% детей) наблюдались до 1995 г.

Использование специальных разовых наборов для проведения ПБП с учетом всех показаний и противопоказаний для проведения данного исследования позволили избежать серьезных осложнений. Многолетний опыт сотрудничества педиатра и морфолога показал доступность, информативность и безопасность этого метода в педиатрической практике.

Среди особенностей клинического течения ХГ вирусной этиологии следует выделить малосимптомность; внепеченочные проявления регистрируются реже и менее выражены, чем у взрослых; при ХГВ преобладает низкая, а при ХГС — минимальная активность АЛТ. В то же время считаем необходимым подчеркнуть определенные особенности течения ХГВ (возможно, регионарные). К ним относятся совершенно иная тяжесть клинического течения, выраженность лабораторных нарушений и высокая морфологическая активность у 12—15% детей из общей популяции больных ХГВ, у которых выявляются антинуклеарные аутоантитела (АНА) и имеются противопоказания или большие проблемы с проведением этиотропного лечения. В последние годы у детей регистрируется НВе-негативный ХГВ, при котором доказана и подтверждена в наших наблюдениях низкая эффективность стандартной противовирусной терапии. Несмотря на относительную мягкость клинической и лабораторной симптоматики ХГВ и ХГС, морфологические изменения в наших наблюдениях оказались достаточно выраженными и демонстрировали большую, чем представлено клиническими изменениями, тяжесть поражения печени. Так, высокая и умеренная морфологическая активность выявлена у 40—45% детей до начала лечения; фиброз в 60% случаев трактовался как умеренный и выраженный (чаще при ХГС), а у 7% детей с ХГВ выявлен цирроз печени. Многолетние наблюдения показали большую, чем отмечена в других исследованиях, частоту цирроза печени при ХГВ в отсутствие дельта-инфекции. Кроме того, мы наблюдали два случая возникновения гепатоцеллюлярной карциномы у мальчиков 10 и 12 лет. В то же время при тщательном клиническом и морфологическом мониторинге ХГС возникновение цирроза печени отмечено только у одной девочки 16 лет, имеющей в анамнезе онкогематологическое заболевание.

Лечение ХГ вирусной этиологии у детей до сих пор является малоизученной проблемой. Даже в стандартных ситуациях, при монотерапии ИФН α , объектом обсуждения и дискуссий остаются критерии его эффективности. Практическому врачу сложно ориентироваться в публикациях, касающихся, например, возникновения первичной ремиссии, так как эти цифры имеют необычайный размах (от 20% до 70%). Реальная терапевтическая эффективность должна оцениваться по отдаленным сравнительным (с группой больных, не получавших противовирусных препаратов, но имеющих все показания для их назначения) клинико-морфологическим наблюдениям. Ориентир на непосредственный вирусологический результат может обернуться профессиональным обманом. В наших наблюдениях при применении препаратов Интрон А и Роферон А в лечении 34 детей с ХГВ первичная ремиссия отмечена в 17,6% случаев, длительная — в 22,2%; и эти показатели, отражающие элиминацию ДНК HBV, достоверно не отличались от таковых у 37 детей, не получавших лечения за этот период наблюдения. Вместе с тем элиминация HBsAg наблюдалась в 2 раза чаще у детей, которые лечились. При ХГС (27 детей лечились 48 недель и 24 ребенка составили контрольную группу) первичная ремиссия была достигнута у 25,9% против 4,2% детей в сравниваемых группах соответственно. Однако при дальнейшем наблюдении различия между ними оказались недостоверными. Активность АЛТ с продолжительностью лечения и в течение последующих 5 лет наблюдения снижалась и далее нормализовалась независимо от того, проводилась терапия или нет, сохранялась вирусемия или нет, как при ХГВ, так и при ХГС. Основным критерием эффективности противовирусной терапии является динамика морфологических изменений. Сравнивая результаты отдаленных морфологических исследований у больных, получавших ИФН, и детей без такого лечения, мы получили убедительные доказательства в пользу противовирусной терапии. Так, при ХГВ исчезновение гистологической активности через 5—7 лет отмечено у 25% детей, получавших ИФН, и у 10% пациентов контрольной группы; при ХГС тяжелый фиброз печени выявлен у 18,8% против 52,9% детей в сравниваемых группах соответственно. Очень важно, что динамика гистологических изменений оказалась положительной и в тех случаях, когда, несмотря на лечение, элиминации вируса не произошло. Здесь стоит отметить основное достоинство новой классификации ХГ — возможность количественной оценки эффективности лечения. Новые ранговые системы оценки активности морфологического процесса и его стадии внесли более достоверную, чем визуальная оценка, информацию о диагнозе ХГ, позволили проанализировать влияние лечения на динамику воспаления и фиброза, что помогало формировать дальнейшую тактику ведения больного и определять прогноз.

Выявление этиологического фактора при ХГ предусматривает, несомненно, наиболее эффективный метод терапии — устранение причины. В практической деятельности врача это возможность правильного, а не комплексного, лечения минимальным количеством препаратов. Такой подход позволяет устранить столь характерную и небезопасную в лечении пациентов с заболеваниями печени полипрагмазию. Но в то же время рассуждения врача «инфекция (репликация вируса) — противовирусная терапия» в ряде случаев не могут быть строго стандартными. Анализируя эффективность противовирусной терапии, опытный врач отметит, что позитивный ответ на лечение возникает при обычном течении ХГ вирусной этиологии (нет особой клинической тяжести, выраженных морфологических изменений и др.). В основном это те процессы,

где нет особых проблем в установлении диагноза и выборе метода лечения. Хотелось бы выделить ситуации, когда фактор взаимодействия вируса и организма, имеющий индивидуальную генетическую детерминацию, оказывается наиболее значимым, что следует учитывать при выборе стартового метода лечения. В клинической картине у таких больных имеют место разнообразные внепеченочные проявления (пурпуры, артриты, лихорадка и др.); изменения лабораторных показателей включают увеличение уровня γ -глобулинов, иммуноглобулинов класса IgG и/или IgM, α_2 -макроглобулина и других острофазных белков; при этом, как правило, отмечается высокий уровень активности аминотрансфераз. Гистологические изменения представлены выраженной воспалительной инфильтрацией портальных трактов в сочетании с некрозами, что формирует высокий (13 и более) балл индекса гистологической активности (ИГА), соответствующий тяжелому поражению печени. У части таких пациентов отмечались нарушения функции печени (гипербилирубинемия, снижение показателей протромбинового комплекса и фибриногена). Вышеуказанное является противопоказанием для назначения ИФН. Все длительное предисловие сделано для короткого и четкого заключения: патогенетическая основа глюкокортикостероидной (ГКС) терапии при ХГ вирусной этиологии существует и этот метод лечения должен быть легальным, но строго аргументированным. Выявление аутоантител (АНА) при ХГВ и ХГС указывает на присутствие аутоиммунного компонента и является тем самым аргументом, который может диктовать выбор метода лечения. Но в то же время большинство авторов ставят под сомнение клиническое и патогенетическое значение аутоантител, выделяя им лишь место маркера. Прежде всего, в выборе стартового метода лечения необходимо учитывать клинические и морфологические показатели. Считаем необходимым проиллюстрировать вышесказанное.

За период с 1991 по 2003 гг. среди 118 детей в возрасте от 6 мес до 16 лет, которым был установлен ХГВ различной степени активности, у 26 (22%) клинические, лабораторные и гистологические признаки отличались от типичного течения и в большей степени соответствовали АИГ. При этом ДНК HBV была выявлена у 18 из 22 исследованных больных, преимущественно низкой степени репликации; АНА в титре 1:160 и 1:80 выявлены у 9 и 14 больных соответственно. Преднизолон в дозе 0,5—1 мг/кг в сутки назначали всем детям в течение 4—6 месяцев. Попытки применения ИФН после курса преднизолона у 8 пациентов привели к тяжелому обострению процесса. Отдаленные (до 10 лет) наблюдения показали, что динамика сероконверсии HBsAg — HBeAb и элиминации ДНК HBV и HBsAg достоверно не отличались от таковых показателей у детей с типичным течением ХГВ, которые не получали противовирусную терапию. Необходимы дальнейшие исследования для определения дифференцированного терапевтического подхода, в частности возможности применения у таких пациентов ламивудина. Таким образом, ГКС-терапия как стартовая целесообразна при определенных вариантах течения ХГВ.

Неоднозначность оценки противовирусной терапии, точнее, ее недостаточная эффективность и высокая стоимость, провоцирует к поиску как альтернативных, так и потенцирующих лекарственных средств. Несмотря на десятилетия попыток применения иммуномодуляторов и/или иммуностимуляторов, так и не появилось принципиальных рандомизированных исследований, подтверждающих или опровергающих их место в терапии ХГ, как и вообще в клинической практике. То же относится и к

© Шаршенова А.А., Мажикова Э. Дж., 2004

А.А. Шаршенова, Э. Дж. Мажикова

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ СРЕДНЕГОРЬЯ

Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина»,
лаборатория гигиены окружающей среды и токсикологии, г. Бишкек, Кыргызстан

Ведущее место в физиологических исследованиях занимает изучение регуляторных механизмов вегетативной нервной системы (ВНС) в покое и с помощью функциональных проб. Исследования такого рода помогают оценить возрастные особенности детей и характер приспособительных реакций [1].

Известно, что коренные жители горных местностей обладают рядом особенностей функционирования физиологических систем. Приобретенные при этом ответные реакции организма закрепляются генетически и организм акклиматизируется к данным условиям обитания [2].

В нашем регионе на детей, помимо воздействия окружающей среды, влияют горные условия, которые придают особый экологический фон и социально-экономические факторы [1—4]. На основании выполненных высокогорных экспериментальных исследований С.Б. Данияров с соавт. [3] выделили феномен «относительной ваготонии», при котором происходит снижение тонуса симпатического отдела ВНС на фоне неизменного тонуса парасимпатического отдела. Исследования этих авторов охватывают в основном взрослых людей. В физиологии высокогорья вопросы особенностей функционирования детского организма до настоящего времени недостаточно изучены.

Целью настоящего исследования явилась оценка возрастных особенностей адаптационных механизмов ВНС у детей, проживающих в горно-морской местности Иссык-Кульской области.

Исследование было проведено на 200 здоровых детях в возрасте 9—10 лет. Мальчики и девочки Джеты-Огузского района (ДО) были отобраны из двух сел: 1-я группа — с. Кызыл-Суу и 2-я — с. Барскоон. В Тонском районе (Тон) изучены дети из с. Боконбаево — 3-я группа и 4-я — из п.г.т. Каджи-Сай.

Для оценки степени напряжения регуляторных механизмов нами был использован метод кардиоинтервалографии (КИГ) с математическим анализом вариабельности сердечного ритма (ВСР), предложенный Р.М. Баевским и соавт. [5] и модифицированный А.М. Вейном [6].

Исследование проводили в утренние часы, после 10-минутной адаптации. Регистрацию кардиоритмов осуществляли с помощью электрокардиографа «Малыш» во II стандартном отведении при режиме скорости 50 мм/с. Значения R—R записывали на тепловой ленте в виде 100 последовательных кардиоциклов в 4 различных функциональных состояниях ВНС — в состоянии покоя (фон), в период

деятельности (клиноортостатическая проба) и в период восстановления на 1-й и 5-й минутах [1]. В массиве подсчитывали моду (M_0 , с) — величину наиболее часто встречающегося интервала R—R в исследуемом ряду их значений, амплитуду моды (AM_0 , %) — число кардиоинтервалов соответствующих значению M_0 , вариационный размах (ΔX , с) — разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов. Для оценки степени напряжения регуляторных механизмов из массива ЭКГ вычисляли индекс напряжения (ИН, усл. ед.) по формуле: $ИН = \frac{AM_0}{2 \cdot \Delta X \cdot M_0}$.

Полученные данные обработаны с применением математического анализа сердечного ритма (методом вариационной статистики) и при помощи стандартных статистических программ в Microsoft Excel-2000. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Согласно определению терминологии Р.М. Баевского, различным функциональным состояниям ВНС, т. е. «вегетативному гомеостазу», соответствуют определенные диапазоны значений ИН [5, 7]. ИН при выраженной ваготонии (ВВ) составляет менее 25 усл. ед., при умеренной ваготонии (УВ) колеблется от 26 до 50 усл. ед., при нормотонии (НТ) — от 51 до 150 усл. ед., а при умеренной симпатикотонии (УС) составляет от 151 до 400 усл. ед.

При изучении исходного уровня регуляции ВНС у детей получены следующие результаты. У 80,6% детей Джеты-Огузского района и у 77,6% Тонского района ИН соответствовал менее 25 усл. ед. (9,8—11,9 усл. ед.). УВ отмечалась у 12% детей Джеты-Огузского района и у 15% детей Тонского района. НТ проявлялась лишь у 5% детей Джеты-Огузского и у 6% Тонского районов, а также у 2% детей в вышеуказанных районах отмечалась УС.

При проведении клиноортостатической пробы соотношение между детьми с ВВ и УВ несколько изменилось в сторону увеличения числа детей с УВ. Так, в Джеты-Огузском районе количество детей с ВВ составило 62 (66,7%) и в Тонском — 59 (60,2%). Количество детей, имеющих УВ, во время пробы увеличилось в 2 раза в двух районах — в Джеты-Огузском районе составило 23,7%, в Тонском — 22,4%, что свидетельствует о перераспределении регуляции в сторону центрального контура. В Тонском районе в 2 раза увеличилось количество детей с НТ — 13,3%, в Джеты-Огузском этот показатель составил 7% от общего числа обследованных.