

кая патология в виде хронического пиелонефрита и дисметаболической нефропатии. Обратил на себя внимание высокий процент детей с ожирением I-II ст.

У больных со смешанным холелитиазом в перинатальный период часто выявлялись угроза прерывания беременности и урогенитальная инфекция, а также роды с осложнениями. В неонатальном периоде — конъюгационная желтуха и другие виды патологической гипербилирубинемии у новорожденных, длительная инфузионная терапия. Преморбидный фон характеризовался ранее перенесенными кишечными инфекциями и частыми респираторными заболеваниями, наличием хронических заболеваний органов пищеварения, особенно часто дискинезией желчевыводящих путей и глистно-паразитарной инвазии, ожирение I-II степени.

У больных всех сопоставимых групп характерным были наследственная отягощенность по желчнокаменной болезни и уролитиазу, ожирению, наличию хронического холецистита и гипертонической болезни, реже — сахарного диабета. Частым преморбидным фактором у больных ЖКБ по данным ультразвуковой диагностики, была деформация желчного пузыря и нарушение его сократительной функции.

Результаты наших исследований показали, что неблагоприятный преморбидный фон, формирующийся с перинатального периода и дополненный наследственным неблагополучием, является определяющим в формировании желчнокаменной болезни у детей. Именно поэтому мы полагаем, что профилактика этой болезни может быть эффективной при проведении комплекса оздоровительных мероприятий в семье, направленных на сохранность здоровья матери и создание эпидемиологического благополучия в окружении ребенка.

### Литература

1. Запруднов А. М., Харитоновна Л. А. Особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте (этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика). Фрайбург : Д-р Фальк Фарма ГмбХ; 2002.
2. Зепецкий Е. В., Каноненко Е. В. Особен. кристаллизации: холестерина желчи. Биофизика. 1983; 28 (4): 701-3.
3. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М: Анахарсис; 2006.
4. Коровина Н. А., Захарова И. Н. Холепатии у детей и подростков. М: Медпрактика-М; 2003.
5. Петухов В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушения пищеварения. М: Веди; 2003.
6. Скуя Н. А. Хронические заболевания желчных путей. Л: Медицина; 1972.

## Гигантоклеточный гепатит у ребенка первого года жизни с неблагоприятным исходом в билиарный цирроз печени

Р. А. Ушакова, С. Н. Козлова, Н. Б. Крохина, О. П. Шеина

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава,  
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,  
Детская городская клиническая больница № 9, г. Екатеринбург

### Резюме

*В статье описан клинический случай острого гепатита с последовательным исходом его в цирроз печени. Представлены два морфологических рисунка, демонстрирующих в дебюте заболевания структуру гигантоклеточного гепатита с трансформацией его во вторичный билиарный цирроз печени спустя 11,5 месяцев у ребенка первого года жизни. Авторы предлагают к обсуждению свою версию причинно-значимых механизмов неблагоприятного течения болезни.*

**Ключевые слова:** ребенок, затаянная желтуха, гигантоклеточный гепатит, билиарный цирроз печени, TORCH-инфекции.

Р. А. Ушакова — к. м. н., ассистент кафедры профилактической педиатрии, инфекционной патологии и клинической иммунологии ФПКПП ГОУ ВПО УрГМА Росздрава.

С. Н. Козлова — д. м. н., проф., зав. кафедрой профилактической педиатрии, инфекционной патологии и клинической иммунологии ФПКПП ГОУ ВПО УрГМА Росздрава.

Н. Б. Крохина — к. м. н., с. н. с., лаборатория морфологии института иммунологии и физиологии УрО РАН.

О. П. Шеина — зам. главного врача по лечебной работе ДГКБ №9.

## Введение

При выявлении случая гигантоклеточного гепатита или билиарной атрезии у младенца возрастает риск неблагоприятного прогноза исхода заболевания, при этом у больного рано формируется инвалидность и нередко наступает летальный исход (1, 2, 3, 4, 5, 6). Внимание ученых и практиков продолжают привлекать клинические синдромы, сопровождающие инфекционные «гепатопатии»: гепатоспленомегалия и развитие холестаза. Продолжается поиск и расшифровка этиологических факторов, вызывающих тяжелые поражения гепатобилиарной системы у детей. Отечественные и зарубежные исследователи приводят систему доказательств, позволяющих обосновать роль возбудителей оппортунистических инфекций в формировании острого или хронического воспаления в печени (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Широкий спектр TORCH-ассоциированных заболеваний, передаваемых от матери к ребенку, рост числа внутриутробных инфекций с поражением гепатобилиарного тракта младенцев определяют актуальность и своевременность обращения к данной проблеме (7, 8, 9, 10, 11). В практической деятельности врача возникает необходимость принятия решительных и наиболее ранних шагов в диагностическом поиске инфекционных факторов, участвующих в развитии гепатита, и, следовательно, в назначении адекватной этиотропной терапии данной категории больных.

Среди наиболее полноценно изученных врожденных пороков развития печени, обусловленных инфекциями, следует назвать атрезию внутрипеченочных желчных протоков. В работах Шарлай И.В. (1971), выполненных на кафедре патанатомии Ленинградского педиатрического медицинского института, было показано, что из 48 детей, умерших с клиническим диагнозом атрезия желчевыводящих путей, нарушение оттока желчи у 33-х детей было связано с внутриутробными гепатитами (2). Наряду с известными возбудителями внутриутробных инфекций, участвующими в формировании патологии печени, такими как: вирусы гепатитов В и С, бактерии сифилиса, листериоза и туберкулеза, токсоплазма, вирусы цитомегалии, краснухи и кори, в настоящее время изучается роль других оппортунистических агентов — микоплазм, хламидий, вирусов герпеса 2 и 6 типа, парвовируса В19 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13).

Установлено, что эндокринная и иммунная перестройка у беременных женщин способствует активации латентных генитальных инфекций, сопровождающихся развитием плацентита (13). Изучение морфологии последов в Санкт-Петербурге на кафедре патанатомии

позволило исследователям подтвердить наличие воспалительных изменений плаценты и оболочек у подавляющего большинства обследованных женщин. Детальное изучение патологии плацентитов, вызванных респираторными вирусами, микоплазмами, хламидиями, герпесвирусами 1 и 2 типов, гепатотропными вирусами показало, что внутриутробные инфекции плода и гепатиты у младенцев чаще всего развиваются на фоне отсутствия клинических проявлений заболевания у матери. По данным авторов, лишь у 15,9% женщин отчетливо выявляются клинически выраженные симптомы поражения печени (2).

Важным шагом в доказательной базе участия инфекционных факторов в развитии гепатобилиарной патологии у детей раннего возраста является проведение широкого спектра обследования больных с применением современных диагностических технологий идентификации возбудителей оппортунистических инфекций в паре «мать и дитя», включая молекулярно-генетические методы. Отсутствие индикации маркеров гепатотропных вирусов А, В, С, Д, Е, G, ТТV не только позволяет исключить вирусную природу гепатитов, но и делает необходимым тщательное обследование пациентов на выявление факультативно гепатотропных вирусов и, в первую очередь, из семейства герпесвирусов и рода энтеровирусов. Среди прочих внутриклеточных возбудителей поиск этиологических факторов должен быть нацелен на выявление микоплазм, уреоплазм, хламидий и токсоплазм, влияние и значимость которых в генезе неонатальных гепатитов и билиарных атрезий пока еще остается недостаточно изученной, но показана их отягчающая роль в качестве ассоциантов при микст-гепатитах (2, 7, 9, 11, 13, 14). Участие мутантных штаммов вируса гепатита В в развитии острого гепатита с формированием раннего цирроза печени также обсуждается и находит свое подтверждение (1).

## Результаты и обсуждение

По мнению Даркшевича Ю. Н., любой цирроз печени необходимо рассматривать как потенциально инфекционный процесс. Инфекционные факторы вызывают отчетливые поражения печени только в условиях иммунодефицитного состояния или в раннем детском возрасте (2, 9). Многолетний опыт работы специалистов позволяет рассматривать цирроз печени не как осложнение, а как проявление поздних фаз развития гепатита. Поэтому термин «цирроз печени» без попытки выявления ведущего этиологического фактора считается нежелательным как в клиническом, так и в патологоанатомическом диагнозе, и свидетель-

ствуется о недостаточно полном объеме проведенных исследований.

В качестве примера иллюстрации актуальности изучаемой проблемы представляется история болезни ребенка с клинико-морфологическими признаками гигантоклеточного неонатального гепатита и трансформацией заболевания в билиарный цирроз печени в течение первого года жизни, следствием которого явился летальный исход больной.

Пациентка Г. была рождена женщиной, беременность которой протекала на фоне отягощенного анамнеза. При первой беременности у женщины наблюдался выкидыш на сроке 10-11 недель, во время второй, настоящей беременности возникла угроза прерывания на 22-ой неделе гестации, поэтому были наложены швы на шейку матки. Роды протекали самостоятельно, ребенок родился доношенным с массой 3060, длиной 50 см., оценка по шкале Апгар составила 6/7 баллов. Желтуха у новорожденной появилась на второй день жизни с последующим нарастанием интенсивности.

Ребенка госпитализировали в стационар в возрасте 12 дней жизни: гипербилирубинемия возросла до уровня 444 мкмоль/л, показатели прямого билирубина составили 247 мкмоль/л, а непрямого билирубина — 197 мкмоль/л. Максимальная активность ферментов определялась значениями АсАТ 293 ед/л, АлАТ 212 ед/л. Увеличение размеров печени достигло уровня 3,5 см ниже края реберной дуги. При обследовании пары «мать и дитя» серологические маркеры вирусных гепатитов В и С, а именно HBeAg, HBeAg, aHBe, aHBe IgM, aHCV total, aHCV IgM, не обнаруживались. Позитивные результаты маркеров aHBs, aHBc total у ребенка трактовались лечащим врачом как следствие формирования поствакцинального иммунитета.

Подозрение на возможное развитие атрезии желчевыводящих путей у больной явилось основанием для проведения пункционной биопсии печени в возрасте 2-х месяцев жизни. В биоптате было обнаружено расширение синусоидальных капилляров за счет отека, в которых диффузно располагались лимфоциты и сегментоядерные лейкоциты, встречались очаги экстремедуллярного кроветворения. Было отмечено нарушение трабекулярного расположения гепатоцитов за счет дистрофии и мелкоочаговых некрозов, выявлено большое количество (около 50%) гепатоцитов с признаками гигантоклеточного метаморфоза: клетки резко увеличены в размерах с укрупненным ядром и многоядерные по типу симпластов. Имелись признаки внеклеточного и внутриклеточного холестаза. Портальные тракты были отечны, инфильтрированы лимфоцитами, нейтрофила-

ми, эозинофилами, содержали от 1 до 3 междольковых желчных протоков с очаговой деструкцией билиарного эпителия. На основании полученной морфологической картины были констатированы острый гепатит с гигантоклеточной трансформацией гепатоцитов (фото 1, цв. вкладка).

У ребенка в течение первого года жизни сохранялась желтуха с клиническими признаками холестаза, степень гипербилирубинемии не поднималась выше уровня 145,8 мкмоль/л при значениях прямого билирубина 56,3 мкмоль/л, показатели аланиновой и аспарагиновой трансминаз нормализовались к 4,5 месяцам. В соматическом статусе больной фиксировалась гипотрофия, масса тела в возрасте одного года не превышала 7550 г. при длине 70 см. В течение первого года наблюдения за пациенткой отмечалось увеличение размеров селезенки от 1,5 см. до 6,0 см. ниже края левой реберной дуги. Ухудшение в состоянии больной и нарастание желтухи произошло в возрасте одного года: гипербилирубинемия достигла значения 233,7 мкмоль/л, повторно возросли показатели трансминаз АсАТ до 400 ед/л и АлАТ до 460 ед/л. Впервые было зарегистрировано увеличение тимоловой пробы до 9,4 ед, а уровень щелочной фосфатазы составил 1800 ед/л. При объективном осмотре девочки пальпировалась плотная печень, выступающая ниже края реберной дуги на 8,0 см. При нарастании симптомов печеночно-почечной недостаточности у ребенка в возрасте 13,5 месяцев наступил летальный исход.

Результаты патоморфологического заключения зафиксировали следующие изменения: атрезию внутрипеченочных желчных путей, вторичный билиарный цирроз печени, гепатоспленомегалию, венозное полнокровие и дистрофию внутренних органов, очаговые кровоизлияния и отек легких, отек головного мозга, двусторонний мелкоочаговый межзудочный нефрит.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала установлено, что дольковое строение печени нарушено за счет сближения портальных трактов и центральных вен, с формированием «ложных» долек мультилобулярного строения. В портальных трактах отмечается склероз, отсутствуют междольковые желчные протоки или встречаются единичные протоки с десквамацией эпителия. В паренхиме выявляются признаки внутриклеточного и внеклеточного холестаза, определяются диффузные дистрофические изменения гепатоцитов. Обнаруженные структурные нарушения в исследуемом материале соответствуют вторичному билиарному циррозу мультилобулярного строения на фоне ги-

поплазии внутривенных желчных протоков (фото 2, цв. вкладка).

Уникальность демонстрации данной истории болезни заключается в возможности проследить динамику развития патологического процесса с интервалом 11,5 месяцев при повторных гистологических исследованиях структуры печени у ребенка с врожденным гепатитом. Анализируя степень морфологических изменений, можно дать определенное представление о патоморфозе хронического воспаления.

У больной в возрасте 2-х месяцев жизни в гистологической картине гепатобиоптата обнаруживается гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, которая характеризуется появлением многоядерных клеток в виде симпластов. Гигантоклеточный метаморфоз встречается у новорожденных при различных заболеваниях, но наиболее часто выявляется при цитомегаловирусной и герпесвирусной 2, 6 типов инфекциях, при врожденном гепатите В, парвовирусной инфекции В19, могут наблюдаться включения, подобные парамиксовирусам (1, 2, 3, 4, 5, 6). Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов нередко сопровождается тяжелой холестазией при врожденной атрезии внутривенных желчных протоков (15).

Первоначально у ребенка в гепатобиоптате не выявлено признаков дуктулопатии в портальных трактах, отмечаются лишь очаговые деструктивные изменения билиарного эпителия воспалительного характера, а также обнаруживаются признаки острого воспа-

ления печени с некрозом паренхимы и диффузной лейкоцитарной инфильтрацией. При исследовании аутопсийного материала через 11,5 месяцев зафиксированы морфологические проявления исхода хронического некрозо-воспалительного повреждения гепатоцитов и эпителия дуктул с развитием гипоплазии междольковых желчных протоков. В результате течения хронического воспаления в печени механизм фиброгенеза, по-видимому, инициированный инфекционными факторами и поддерживаемый системой плейотропных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF-1 $\beta$ , привел к формированию вторичного билиарного цирроза печени (16).

Вышеизложенные положения свидетельствуют о необходимости консолидации усилий педиатров, инфекционистов, морфологов, иммунологов, хирургов, организаторов здравоохранения на создание и разработку системы организационно-методических мероприятий помощи детям с риском внутриутробного инфицирования. Тактика на раннее выявление этиологических факторов с применением современных технологий лабораторной диагностики поможет улучшить качество жизни больных с врожденными гепатитами и своевременно использовать этиотропную и патогенетическую терапию. Возможно, в ближайшем будущем, эта стратегия позволит добиться реальных результатов в прогнозировании исходов и снижения риска инвалидизации детей и подростков.

## Литература

1. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. под ред. А. А.Шептулина М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. 1999: 432.
2. Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. Практическое руководство / СПб.: Сотис. 1999: 245.
3. Correa K. K., Nanjundian P., Wirtschafter D. D. et al. Idiopathic neonatal giant cell hepatitis presenting with acute hepatic failure on postnatal day one. *J Perinatol.* 2002 Apr-May. 22(3): 249-51.
4. Domiati-Saad R., Dawson D. B., Margraf L.R. et al. Cytomegalovirus and human herpesvirus 6, but not human papillomavirus, are present in neonatal giant cell hepatitis and extrahepatic biliary atresia *Pediatr. Dev Pathol.* 2000 Jul-Aug. 3(4): 367-73.
5. Hicks J., Barrish J., Zhu S.H. Neonatal syncytial giant cell hepatitis with paramyxoviral-like inclusions. *Ultrastruct Pathol.* 2001 Jan-Feb. 25(1): 65-71.
6. Passos O. A., Fernandes M. T., Galvao L. C. et al. Neonatal cholestasis and cytomegalovirus infection: clinical and histopathologic forms. *J Pediatr (Rio J).* 1996 May-Jun. 72(3): 159-63.
7. Гепе Н. А., Нестеренко О. С., Волощук И. Н. Поражение гепато-билиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях. *Детский доктор.* 1999, декабрь: 30-33.
8. Антонов О. В., Антонова И. В., Добаш О. В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей. *Детские инфекции.* 2005: 4: 2: 64-66.
9. Чуелов С. Б., Гаспарян М. О., Смирнов А. В. и др. Клиника, диагностика и течение циррозов печени, не связанных с вирусными гепатитами, у детей. *Детские инфекции.* 2006: 5: 2: 35-38.
10. Козлова С. Н., Бейкин Я. Б., Ахметова Л. И. Новые концептуальные подходы в разработке стратегии формирования здоровья детей, рожденных от матерей с TORCH-ассоциированной патологией и урогенитальными инфекциями. *Вестник УГМА. Екатеринбург:* 1998: 7: 74-82.
11. Малкова Е. М., Гришаева О. Н., Корабельщиков Г. Д. и др. Редкие варианты клинических форм хламидийной инфекции у новорожденных. *Детские инфекции.* 2004: (9): 74-76.
12. Русанова Н. Н., Коченгина С. А., Теплова С. Н. Клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни. *Педиатрия.* 2000: 1: 26-29.
13. Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. *Практическое руководство.* СПб.: Элби СПб. 2002: 352 с.
14. Ушакова Р. А. Клиника, иммунология, лечение хронического гепатита В, ассоциированного с токсоплазмозом, у детей: Автореф. дис...канд.мед.наук Екатеринбург. 1997.

Полный список литературы см. на сайте [umj.ru](http://umj.ru)

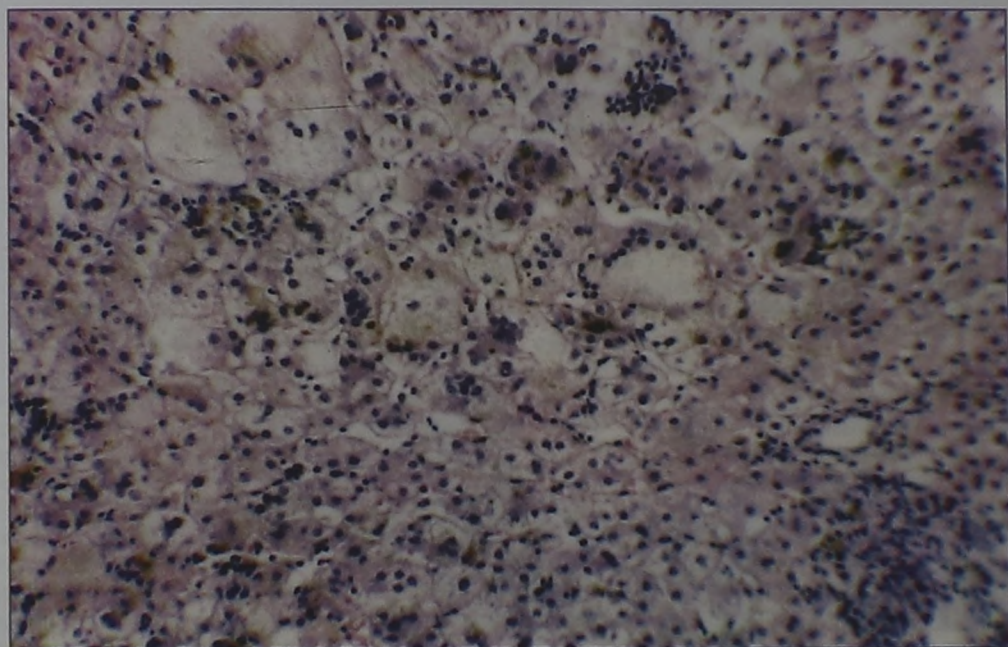


Рисунок 1. Биопсия печени больной Г., 2 мес. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация портальной и внутривидольковой стромы, гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, холестаз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х100.

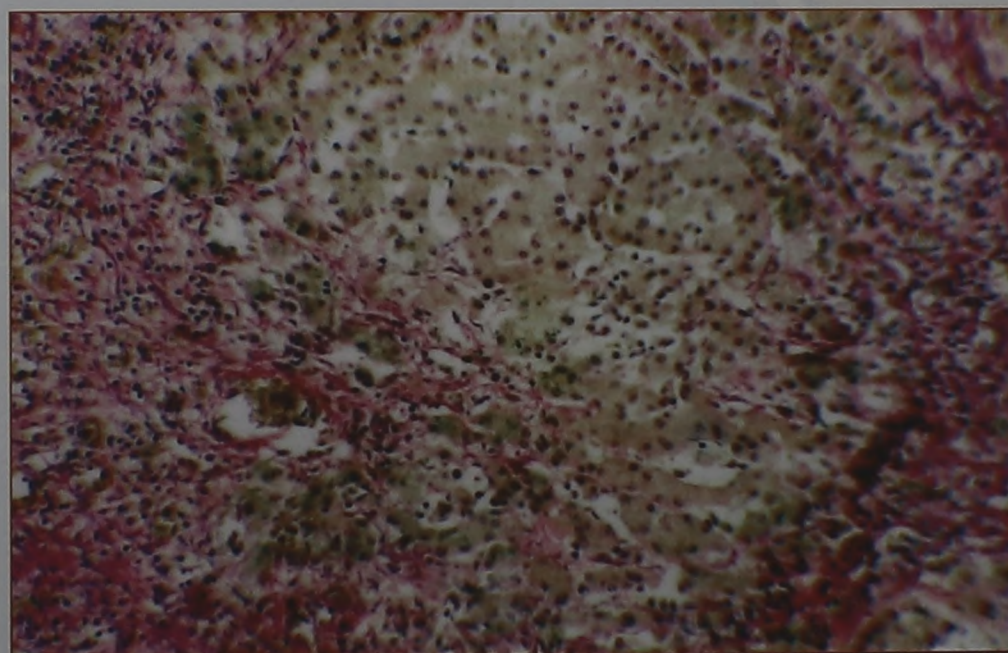


Рисунок 2. Аутопсия больной Г., 1 г. 2 мес. Цирроз печени со стромальной активностью, гипоплазия междольковых желчных протоков, холестаз. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув.х100.