

УДК 616.36 – 002.2 – 0222.6 +616.36 -004]-053.2-07

Раевнева Татьяна Герtruдовна

**ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ  
ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

14.00.10-Инфекционные болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Минск 2003

Работа выполнена в Белорусской медицинской  
последипломного образования

академии

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор А.А. Ключарева.  
Белорусская медицинская академия последипломного  
образования, кафедра инфекционных болезней

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, член-корр. Бел.АМН профес-  
сор В.М. Цыркунов. Гродненский государственный ме-  
дицинский университет, кафедра инфекционных болез-  
ней

доктор медицинских наук, профессор С.И. Пиманов.  
Витебский государственный медицинский университет,  
кафедра терапии № 2

**Оппонирующая организация:**

Гомельский государственный медицинский институт

Защита состоится 29 мая 2003 г. в 15.00 на заседании совета по защите  
диссертаций Д 03.18.05 при Белорусском государственном медицинском уни-  
верситете: 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83, корпус 1, тел. 272-55-98

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государ-  
ственного медицинского университета

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» апреля 2003 года

Ученый секретарь

совета по защите диссертаций, доктор  
медицинских наук, профессор \_\_\_\_\_

Г.Н. Чистенко

**Актуальность темы диссертации.** Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) имеет устойчивую тенденцию к росту. В последние годы патология становится более распространенной и в Республике Беларусь (П.К.Зубрицкий, 1999). По данным Республиканского детского гепатологического центра с января 1995 года по январь 2002 года отмечено увеличение количества детей, наблюдающихся по поводу хронического гепатита В (ХГВ) на 195% (с 90 на 1.01.95 до 176 на 1.01.02), и детей с хроническим гепатитом С (ХГС) на 950% (с 18 на 1.01.95 до 171 на 1.01.02). Латентное течение ХВГ не исключает прогрессирование заболевания с формированием цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы. Для адекватного лечения ХВГ и профилактики осложнений сформировавшегося ЦП необходима качественная и своевременная диагностика. В определении активности, стадии ХВГ и констатации ЦП морфологическое исследование продолжает оставаться безусловным «золотым стандартом». Как и любой инвазивный метод, пункционная биопсия печени имеет свои ограничения. Повторная пункционная биопсия выполняется с кратностью 1 раз в 5-6 лет, что не всегда достаточно для эффективного мониторинга. При таком временном интервале патологический процесс может значительно прогрессировать и адекватное время для начала лечения будет упущено. Кроме того, существуют абсолютные и относительные противопоказания для проведения пункционной биопсии. Проблема неинвазивной диагностики стадии и степени активности ХВГ и ЦП на ранней стадии его развития на данный момент остается неразрешенной (С.Н.Соринсон, 1998; А.Р.Рейзис, 2002).

Большое число исследований патологии печени были направлены на изучение структуры и функции органа. В то же время сведения об органной гемодинамике и связи ее с морфологическими данными представлены в литературе недостаточно. Хотя имеются указания на то, что при хронических диффузных заболеваниях печени органная гемодинамика страдает раньше нарушения структуры и функции и изменяется параллельно с нарушениями микроциркуляции (А.Ф.Блюгер, 1987; А.С.Логинов, 1994).

Одним из методов, позволяющим оценить анатомические и гемодинамические параметры в системе воротной вены и связать их с функцией печени в условиях заболевания, является ультразвуковая доплерография (УЗДГ) системы воротной вены (К.Seitz, 1998; С.С.Бацков, 1999).

Изучению клинико-биохимических и доплерографических особенностей ХВГ и ЦП у детей и их связи с результатами морфологического исследования посвящена данная работа.

**Связь работы с крупными научными темами.** Работа выполнялась на базе детской инфекционной клинической больницы г. Минска и Республиканского детского гепатологического центра с 1997 по 2002 год. Исследование по теме настоящей диссертации выполнено в рамках научно – исследовательской работы Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований: «Закономерности HCV-инфекции у взрослых и детей: поражение печени и внепеченочные проявления, оценка эффективности этиотропной и патогенети-

ческой терапии» № БОО –181, 01.04.01 – 31.03.03. Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Ученого Совета Белорусской медицинской академии последипломного образования, протокол № 6 от 24.06.2000 года.

**Цель:** разработать доплерографические и клинико-биохимические критерии диагностики стадии при ХВГ и ЦП у детей.

**Задачи:**

1. Установить клинико-биохимические особенности ХГС и ХГВ при различной степени активности и стадии патологического процесса.
2. Определить доплерографические критерии формирования фиброза при ХВГ у детей.
3. Выделить ранние признаки синдрома портальной гипертензии (СПГ), обусловленного ЦП различной этиологии.
4. Выявить клинико-биохимические и доплерографические критерии неблагоприятного прогноза при ЦП у детей, поздние признаки СПГ.

**Объект и предмет исследования:** Объектом исследования являются дети с ХВГ и ЦП. Предметом исследования является патологический процесс в печени при ХВГ и ЦП (активность, стадия, прогрессирование).

**Гипотеза:** Стадия ХВГ (от отсутствия фиброза до ЦП) обуславливает вариант нарушения кровотока в воротной вене и вариант ответа на введение ксантинола никотината.

**Методология и методы проведенного исследования**

1. Клиническое обследование больных.
2. Биохимическое исследование крови.
3. Серодиагностика и генодиагностика.
4. Морфологическое исследование биоптатов печени с полуколичественной оценкой активности и стадии патологического процесса.
5. Ультразвуковая доплерография.
6. Статистическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере при помощи пакета «Statistica 5», адаптированного для медико-биологических исследований.

**Научная новизна работы:** Впервые разработана и предложена оригинальная классификационная шкала нарушений гемодинамики в системе воротной вены. Обеспечено дальнейшее совершенствование технологии ультразвукового исследования верхнего этажа брюшной полости для диагностики хронических диффузных заболеваний печени.

На большом клиническом материале доказана сопоставимость данных УЗДГ с результатами морфологического исследования ( $r=0,43$ ). Установлены наиболее значимые критерии наличия фиброза при ХВГ у детей: расширение воротной или селезеночной вены в сочетании с отклонением максимальной скорости потока крови в них от нормы. Разработан способ диагностики фиброза при ХВГ у детей с помощью УЗДГ-пробы с ксантинола никотинатом. По данным пробы отсутствие уменьшения диаметра воротной вены в процессе проведения пробы указывает на фиброз.

Освещена диагностическая и прогностическая значимость метода УЗДГ в оценке ранних и поздних признаков СПГ. Выделены ранние признаки ЦП различной этиологии – отсутствие реакции на фазы дыхания верхней брыжеечной вены в сочетании с увеличением селезенки. Впервые выделена совокупность доплерографических признаков, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе для жизни при ЦП различной этиологии у детей.

**Практическая значимость полученных результатов:** Показана возможность констатации прогрессирования ХВГ с помощью УЗДГ. Выявлено, что метод УЗДГ информативен для диагностики фиброза печени у детей. УЗДГ может применяться с кратностью, которую диктуют клинические показания. Издано 2 пособия для врачей, одно в соавторстве. Метод УЗДГ внедрен в работу детской инфекционной клинической больницы г. Минска, Республиканского детского гепатологического центра, Витебского филиала НИИ РМ (см. Приложение 3), учебный процесс на кафедре инфекционных болезней БелМАПО. Экономия средств на одном УЗДГ - исследовании составляет 29 826 руб. по состоянию на 1.12.02. С января 1997 по декабрь 2002 года выполнено 2170 УЗДГ. Общая экономическая эффективность за указанный период составила 64 931 202 руб.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. При ХВГ у детей по данным морфологического исследования выявляется весь спектр изменений: от минимальной активности до умеренной и от отсутствия фиброза до фиброза 3 степени. Клинико-биохимические проявления при ХВГ у детей слабо коррелируют с данными морфологического исследования.
2. Высокоспецифичными признаками фиброза при ХВГ у детей по данным УЗДГ являются расширение одной или нескольких вен бассейна воротной вены с отклонением максимальной скорости потока крови в них, а так же отсутствие уменьшения диаметра воротной вены после введения ксантинола никотината.
3. Высокоспецифичными и ранними признаками ЦП у детей являются ранние признаки СПГ, определяемые методом УЗДГ: отсутствие реакции верхней брыжеечной вены на фазы дыхания в сочетании с увеличением селезенки.
4. Критериями неблагоприятного для жизни прогноза при ЦП различной этиологии у детей являются поздние признаки СПГ: визуализация анастомозов и наличие ретроградного потока крови в воротной вене.

**Личный вклад соискателя:** Цель и задачи исследования были определены совместно с научным руководителем. Соискателем определен выбор методов и объем диссертационной работы, проведен весь раздел ультразвукового исследования. Соискателем самостоятельно проведен анализ научных данных, создана база данных, проведена статистическая обработка результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Клиническое исследование, морфологическое изучение печеночного биоптата, осуществлялось при непосредственном участии автора. Участие соавторов в работе отражено в разделе «Материалы и методы» и представлено в опубликованных работах.

**Апробация работы:** Результаты исследования были доложены: на Российской конференции «Вирусные гепатиты В, С и D – проблемы диагностики,

лечения и профилактики» (Москва, 1999, 2000, 2001 гг.), на 7-м съезде педиатров РБ (Минск, 1999г.); на 11<sup>th</sup> European Students' Conference at the Charite, (Berlin, 2000г.); на симпозиуме гепатологов Беларуси «Актуальные вопросы гепатологии» (Гродно, 2000, 2002 гг.); на конференции «Современные диагностические технологии» (Минск, 2000 г.); на конференции «Проблемы патогенеза, диагностики, лечения и прогноз парентеральных гепатитов» (Киев, 2001г.); на Республиканской научно-практической конференции инфекционистов и эпидемиологов (Гомель, 2001г); на республиканском учебном семинаре «Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение заболеваний печени у детей» (Минск, 2002 г.); на конференции «Проблема инфекций в медицине» (Санкт-Петербург, 2002 г.).

**Публикация результатов:** материалы диссертации изложены в 23 печатных работах, из них 6 статей в журналах, 1 статья в научном сборнике, 14 тезисов, издано 2 методических пособия для практических врачей. 3 статьи подготовлены единолично. Общее количество опубликованных страниц – 143.

**Структура и объем диссертации:** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, трех глав собственных исследований, заключения и выводов, указателя литературы, включающего 95 русскоязычных и 116 иностранных источников. Полный объем диссертации составляет 99 страниц. Приводится 36 таблиц и 22 рисунка.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые группы составили 74 ребенка с ХГС, 39 с ХВГ, 29 с ЦП. Критерии включения в исследование: возраст от 1 до 14 лет; ХВГ, подтвержденный клинико-биохимическими, серологическими и морфологическими данными; ЦП, подтвержденный клинико-биохимическими, морфологическими данными. Критерии исключения из исследования: микст – этиология хронического гепатита; дети с СПГ в результате внепеченочного гемодинамического блока. Группу сравнения составили 85 практически здоровых детей.

**Общая характеристика обследованных больных.** Средний возраст детей с ХВГ без фиброза (n=54) составил  $10,0 \pm 0,35$  лет; с ХВГ с фиброзом 1-3 степени (n=59) –  $10,4 \pm 0,42$ ; с ЦП (n=29) –  $6,9 \pm 0,94$ ; в группе сравнения –  $8,9 \pm 0,44$ . Различался возраст детей с ХВГ с фиброзом и ЦП ( $p < 0,05$ ). Возраст детей с ХГС составил  $10,48 \pm 2,89$  лет, с ХВГ  $9,46 \pm 4,15$  лет ( $p > 0,05$ ). 11 (9,7%) детей с ХВГ имели сопутствующую патологию. По данным анамнеза продолжительность заболевания была ориентировочно установлена у 62 детей с ХГС ( $2,74 \pm 2,57$  лет) и у 34 с ХВГ ( $2,14 \pm 2,36$  лет) ( $p > 0,05$ ). Механизм инфицирования был различным. У 20 детей с ХГС (27%) и у 4 с ХВГ (10,2%) имелись указания на хирургические вмешательства и гемотрансфузии ( $p > 0,05$ ). У 8 детей с ХВГ (по 2 детей из 4 семей, 20,4%) имелись указания на домашний контакт, как возможный эпидемиологический фактор. При ХГС такой эпидемиологический фактор выявлен не был (точным методом Фишера  $p < 0,05$ ). Только 35,3% детей с ХВГ имели субъективную симптоматику. Выявлены жалобы на слабость, бо-

ли в правом подреберье, периодические боли в животе, быструю утомляемость, сниженный аппетит, периодические носовые кровотечения. При ХГВ у 61,5% и при ХГС у 21,5% детей отмечены жалобы ( $p < 0,05$ ). Различий в распространенности субъективной симптоматики в зависимости от стадии заболевания при одном этиологическом факторе ХВГ выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Из объективных симптомов при ХВГ констатированы следующие: расширенные вены на коже груди и живота у 7%; капиллярит – у 2,7%; артралгии – у 7%; гепатомегалия – у 37,1%. Гепатомегалия, определенная при пальпации, обнаружена при ХГС с фиброзом у 52% больных, при ХГС без фиброза – у 27% ( $p < 0,05$ ).

На момент исследования длительность заболевания ЦП составила от одного месяца до 3 лет. К моменту завершения исследования 5 детей умерли, у одного выполнена гомологическая трансплантация доли печени. У 11 детей (37,9%) начало заболевания зарегистрировано в неонатальном периоде, т.е. ЦП сформировался в исходе врожденного гепатита. У 5 детей в семейном анамнезе имелись указания на наличие ЦП у одного из родителей. Сопутствующая патология отмечена у 6 детей (20,7%): врожденный порок сердца (4) и онкогематологические заболевания в стадии стойкой ремиссии после оперативного и химиолечения (2). Диагностированы следующие осложнения ЦП. У 13 детей выявлена манифестная печеночная энцефалопатия (ПЭ); у 3 при физикальном исследовании – асцит. У 16 детей была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия. Шесть из обследованных детей (37%) имели варикозные вены пищевода 1-3 степени. У 12 детей (без врожденного порока сердца) отмечены явления миокардиодистрофии, обусловленной основным заболеванием; у 5 детей (17,2%) – гипотрофия разной степени выраженности. Значительная часть ЦП сформировалась в исходе вирусных гепатитов (34,8%): HBV-инфекции (3), HBV+HCV-инфекции (1), цитомегаловирусной инфекции (4), HCV-инфекции (2). Оба ребенка с HCV-инфекцией имели фоновые заболевания, которые способствовали быстрому прогрессированию основного (врожденная гипоплазия желчных ходов после оперативного лечения в 2-месячном возрасте; острый лимфобластный лейкоз, ремиссия после химиотерапии). У 7 детей ЦП сформировался в исходе разнородных по своему характеру заболеваний с синдромом ХГ: болезнь Коновалова-Вильсона (3 детей), дефицит альфа-1-антитрипсина – (1), болезнь Аллагия – (1), аутоиммунный гепатит – (2). У 2 девочек из одной семьи, исходя из семейного анамнеза, диагностирована недифференцированная генетическая патология, приведшая к ЦП. У 2 пациентов вторичный биллиарный ЦП развился на фоне гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных ходов. Этиология ЦП не была установлена в 27,5% случаев. Все пациенты с ЦП были разделены на классы тяжести по классификации Child – Pugh: класс А – 13 детей, класс В – 9, класс С – 7. В отличие от детей с ХВГ, все пациенты с ЦП имели субъективную и объективную симптоматику. Выявлены следующие жалобы: слабость, быстрая утомляемость, периодические боли в животе, сниженный аппетит, повышенная кровоточивость, зуд кожи, нарушения ритма сна, увеличенный живот. Проявления геморрагического синдрома отмечены у детей

с ЦП класса В (35,4%) и класса С (85,7%) и не отмечены при ЦП класса А (0%,  $p < 0,05$ ). Жалобы на увеличенный живот предъявляли 61,5% детей с ЦП класса В и 11,1% - с ЦП класса А ( $p < 0,05$ ). Объективная симптоматика у детей с ЦП была следующей: желтуха, пальмарная эритема, телеангиоэктазии, расширенная венозная сеть на коже груди и живота. Желтуха отмечена при ЦП класса С (100%), ЦП класса В и класса А (30,7% и 11,1% соответственно,  $p < 0,05$ ). Распределение остальных объективных симптомов не зависело от класса тяжести ЦП.

**Методы:** Для решения поставленных задач в работе применялись следующие методы.

1. Клиническое обследование больных: анамнез, клинический осмотр.
2. Биохимическое исследование крови: общий билирубин и его фракции по методу Йендрашека, активность АлАТ по методу Френкеля, активность ГГТП на анализаторах фирмы "Корней-Плюс", тимоловая проба по методу Хуэрго-Поппера, величина протромбинового индекса по Туголукову, общий белок и белковые фракции биуретовым методом, активность щелочной фосфатазы, амилазы крови. Превышение нормальной активности АлАТ в 1,5-2 раза соответствовало минимальной биохимической активности, в 3-4 раза – слабой, в 5-10 раз – умеренной, более чем в 10 раз – высокой биохимической активности ХВГ.
3. Методом ИФА определяли маркеры вируса гепатита С: анти-НСV (суммарные); маркеры вируса гепатита В: анти-НВс IgM, НВсAg, НВsAg, анти-НВе, анти-НВs; маркеры вируса гепатита D: анти-НDV («Abbott», «Sanofi-Pasteur», НПО «Диагностические системы»).
4. Методом ПЦР определялось наличие нуклеиновых кислот гепатита В и С у 74 детей («Hofman-la-Roche» и НПО «Литех»).
5. У всех детей с ХГВ и ХГС (100%), а так же у большинства детей с ЦП (86%) выполнено морфологическое исследование биоптатов печени с полуколичественной оценкой стадии заболевания и индекса гистологической активности (ИГА) по системе Knodell и соавт. (детское отделение патологоанатомического бюро г. Минска, к. м. н. С.К. Клецкий, Д.Б. Куприянов).
6. УЗДГ с помощью сканера «SIM 5000+», двумерный и импульсно-волновой режимы.
7. Статистическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере при помощи пакета «Statistica 5», адаптированного для медико-биологических исследований. Достоверность статистических показателей определялась при помощи параметрического критерия Стьюдента и непараметрического точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Для определения значимой монотонной зависимости использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения информативности отдельных признаков определялись следующие показатели: **Чувствительность (Ч)** скрининг-теста – определение надежности результатов теста на основании отношения количества людей с истинно положительной реакцией на этот тест при наличии у них какого-либо заболевания к



общему числу больных этим заболеванием людей (имеющих и истинно положительные (ИПО) и ложноотрицательные ответы (ЛОО)). **Специфичность (С)** теста определялась по соотношению количества здоровых людей, у которых имеет место отрицательная реакция на этот тест к общему числу здоровых людей (имеющих и истинно отрицательные ответы (ИОО), и ложно положительные ответы (ЛПО)). **Положительная предсказующая ценность (ППЦ)** – вероятность заболевания в процентах при положительном результате теста. **Отрицательная предсказующая ценность (ОПЦ)** – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХВГ И ЦП**

*Морфологические особенности ХВГ.* Проанализированы результаты морфологического исследования печеночного биоптата 74 детей с ХГС. Фиброз отсутствовал у 41 (55,1%) ребенка. Фиброз 1 степени обнаружен у 26 (35,1%), фиброз 2 степени – у 7(9,4%) детей. Отсутствие фиброза при ХГС отмечено чаще, чем фиброз 1 степени; а фиброз 1 степени – чаще, чем фиброз 2 степени ( $p < 0,05$ ). При ХГС одинаково часто встречались минимальная (44,6%) и слабая (44,6%) степень активности. Достоверно реже отмечена умеренная степень активности при ХГС (10,8%,  $p < 0,05$ ). Проанализированы результаты исследования печеночного биоптата 39 детей с ХГВ. Фиброз отсутствовал в 13 (33,4%) биоптатах. Фиброз 1 степени выявлен в 17 (43,6%), фиброз 2 степени – в 5 (12,8%), 3 степени – в 4 (10,2%) биоптатах. У большинства детей с HBV-инфекцией (66,6%) при биопсии был обнаружен фиброз 1-3 степени.

При ХГВ фиброз 1 степени констатирован чаще по сравнению с фиброзом 2 и 3 степени ( $p < 0,05$ ). При ХГВ чаще отмечена слабая степень активности (56,5%) по сравнению с минимальной (23,0%) и умеренной (20,5%,  $p < 0,05$ ). При ХГВ чаще выявлен фиброз 3 степени (10,2%) по сравнению с ХГС (0%,  $p < 0,05$ ). Отсутствие фиброза при ХГС (55,1%) зарегистрировано чаще по сравнению с ХГВ (33,4%,  $p < 0,05$ ). Минимальная степень активности отмечена чаще при ХГС (44,4%) по сравнению с ХГВ (23%,  $p < 0,05$ ).

*Данные морфологического исследования при ЦП.* Морфологическое исследование выполнено у 25 детей (86%) с диагнозом ЦП. У 4 детей пункционная биопсия не проводилась в связи с наличием противопоказаний. У 14 пациентов констатирован полный ЦП (56%), у 11 – неполный (44%). Крупноузловой ЦП отмечен в 24%, мелкоузловой – в 28%, смешанный – в 16%, недифференцированный – в 32% печеночных биоптатов. Минимальная активность диагностирована в 16%, слабая – в 24%, умеренная в – 32%, высокая в – 28% биоптатов. В 13 биоптатах обнаружена лимфоидно-клеточная инфильтрация, в некоторых – с присоединением плазмочитов, инфильтрацией портальных трактов, в трех биоптатах – расположена также перипортально, в двух случаях с формированием лимфоидных фолликулов. Данные морфологические признаки оценены как проявление активного воспаления. В 9 биоптатах обнаружены перипортальные некрозы гепатоцитов: в 6 – фокальные, в 3 – ступенчатые. Белковая дистрофия

гепатоцитов обнаружена в 5, жировая – в 6 биоптатах. Выявлены также признаки холестаза: внутрипротоковый – 7 биоптатов, внутриклеточный – 6. Проплиферация желчных ходов, как проявление холестаза и фибропластического процесса, обнаружена в двух биоптатах. На наличие полиморфизма ядер указано в 4 биоптатах, гиперхромия ядер – в 1. У 6 детей при морфологическом исследовании были выявлены косвенные признаки вирусного поражения печени. Включения типа Коудри 1 и 2 типа обнаружены в двух биоптатах, что могло свидетельствовать о герпетической природе воспаления. Таким образом, морфологическое исследование констатировало все стадии ХВГ (от 0 до фиброза 3 степени) и активность от минимальной до умеренной. При исследовании печеночных биоптатов детей с ЦП установлено преобладание активного ЦП. В ряде случаев получены косвенные свидетельства вирусной этиологии ЦП.

### **КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПРИ ХВГ И ЦП**

#### ***Корреляции клинических и морфологических данных при ХВГ у детей.***

Проведен корреляционный анализ наличия клинических данных у 113 больных ХВГ (обозначено отсутствие симптома – 0, наличие симптома – 1) со степенью активности ХВГ (от 1 до 10 баллов) и стадией заболевания (от 0 до 3 баллов). Симптом расширенной венозной сети на коже груди и живота коррелировал с ИГА ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ), а наличие гепатомегалии со стадией ХВГ ( $r=0,21$ ;  $p<0,05$ ).

***Ретроспективный анализ клинических данных в зависимости от известного исхода заболевания при ЦП.*** Ретроспективно проанализированы субъективные и объективные данные у детей с ЦП. Выделены 2 группы больных: выжившие к настоящему моменту времени ( $n=23$ ) и умершие или перенесшие трансплантацию печени (6 детей с ЦП класса С). Известная продолжительность заболевания в группе выживших к настоящему времени детей с ЦП составила  $3,6\pm 4,06$  лет, в группе умерших  $3,4\pm 5,06$  лет. Выявлены следующие достоверные различия. В группе с летальным исходом чаще отмечены жалобы на повышенную кровоточивость, кожный зуд, нарушения ритма сна, увеличенный живот (все жалобы по 83,3% в группе умерших), чаще обнаружена желтушность кожных покровов (100%), реже больные предъявляли жалобы на боли в животе (16,6%,  $p<0,05$  для всех симптомов).

**Корреляции клинических, анамнестических и данных инструментального исследования с классом тяжести ЦП и летальностью.**

Проанализированы результаты клинического и инструментального исследования у 29 детей с ЦП различной этиологии. Определены следующие уровни связи между классом тяжести ЦП и наличием следующих симптомов: анемии ( $r=0,77$ ), ПЭ ( $r=0,64$ ), желтухи ( $r=0,57$ ), варикозных вен пищевода ( $r=0,70$ ), гипотрофии ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$  для всех коэффициентов). Определены следующие уровни связи между летальным исходом и наличием следующих симптомов: варикозных вен пищевода ( $r=0,48$ ), ПЭ ( $r=0,52$ ), желтухи ( $r=0,50$ ) и гипотрофии ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$  для всех коэффициентов). Таким образом, неблагоприятными прогностическими признаками у детей с ЦП являются гипотрофия, стойкая желтуха, ПЭ, варикозные вены пищевода.

**Особенности биохимических данных при ХВГ и ЦП у детей.** Средние уровни биохимических показателей у больных представлены в табл. 1. Колебания уровня общего билирубина сыворотки крови у детей с ХВГ без фиброза находились в пределах от 9,4 до 58 мкмоль/л, при ХВГ с фиброзом – от 9,1 до 58 мкмоль/л. У детей с ЦП уровень общего билирубина определен в диапазоне 7,9 – 794,7 мкмоль/л. Активность АлАТ в группе ХВГ без фиброза определялась от 21 до 444 ИЕ/л, при ХВГ с фиброзом – от 21 до 194 ИЕ/л, при ЦП – от 10,9 до 318 ИЕ/л.

Минимальная биохимическая активность по показателю АлАТ диагностирована у 13 пациентов из 54, слабая активность – у 12, умеренная – у 3, высокая – у одного. При ХВГ с фиброзом минимальная биохимическая активность констатирована у 9 детей; слабая – у 9 детей; умеренная – у 2. Всего уровень активности АлАТ при ХВГ без фиброза был повышен у 29 детей (53,7%), а при ХВГ с фиброзом – у 20 (33,9%;  $p<0,05$ ). При ХГС без фиброза повышение активности АлАТ отмечено у 53,3%, а при ХГС с фиброзом – у 24,2% ( $p<0,05$ ). При ХГВ без фиброза повышение уровня общего белка констатировано у 46,2%, при ХГВ с фиброзом – у 7,6% ( $p<0,05$ ). При ХГВ с фиброзом выявлено повышение уровня тимоловой пробы у 19,2%, а при ХГС с фиброзом – у 3% ( $p<0,05$ ). Зарегистрированы корреляции между повышением активности АлАТ с градацией ее уровня ( $r=0,15$ ;  $p<0,05$ ) и щелочной фосфатазы ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ) с одной стороны и ИГА с другой.

Таблица 1

Средние величины биохимических показателей у детей с ХВГ и ЦП

Показатели	Значение показателя $M \pm m$ у больных		
	ХВГ без фиброза, n=54	ХВГ с фиброзом, n=59	ЦП n=29
Общ.билир., мкмоль/л n=141	15,3±7,7	17,2±11,3**	123,0±191,7*
Тимол. проба, ед n=140	2,3±1,2	2,8±3,2**	4,8±3,9*
АлАТ, ИЕ/л n=142	82,2±80,3***	56,9±40,1**	122,8±81,4*
Амилаза, ИЕ/л n=43	24,8±9,0	23,9±3,8**	40,6±44,3*
ГГТП, мкмоль/л n=61	28,0±16,3***	17,8±5,2**	130,1±90,3*

ЩФ, ИЕ/л	n=86	229,2±169,3	234,3±144,2**	334,7±182,0*
ПТИ,ед	n=141	0,9±0,08	0,9±0,1**	0,73±0,14*
Холестерин, ммоль/л	n=71	3,5±0,3	4,9±1,2	4,6±0,8*
Сыв.железо,мкмоль/л	n=28	18,6±6,8	16,2±4,3	14,4±5,7*
Общий белок, г/л	n=138	76,9±5,8	75,1±6,8**	71,2±8,7*
Альбумины,г/л	n=137	40,2±4,9	39,2±5,1**	34,5±6,7*
Гамма-глобулины,г/л	n=137	14,3±3,4	14,9±3,0**	18,2±9,9*

\* вероятность ошибки  $p < 0,05$  при сравнении показателя в группе ХВГ без фиброза и ЦП

\*\* вероятность ошибки  $p < 0,05$  при сравнении показателя в группе ХВГ с фиброзом и ЦП

\*\*\* вероятность ошибки  $p < 0,05$  при сравнении показателя в группе ХВГ без фиброза и ХВГ с фиброзом

Проанализированы результаты биохимических исследований крови у 29 детей с ЦП. Средний уровень общего билирубина в группе умерших больных составил  $213,8 \pm 107,1$  мкмоль/л, выживших –  $61,6 \pm 83,6$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Определен средний уровень протромбинового индекса в группе умерших  $0,59 \pm 0,19$  ед., в группе выживших –  $0,79 \pm 0,10$  ед. ( $p < 0,05$ ). Достоверно чаще отмечено снижение уровня протромбинового индекса при ЦП класса С (57,1%) по сравнению с ЦП класса А (0%) и класса В (15,4%). Корреляции между отклонением от нормы биохимических тестов с градацией их уровня по Child – Pugh от 1 до 3 баллов и летальностью были следующими: повышение уровня общего билирубина ( $r=0,65$ ,  $p < 0,05$ ), снижение уровня ПТИ ( $r=0,57$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, данные биохимического исследования крови с использованием традиционных тестов позволяют провести предварительную оценку степени активности ХВГ и, в меньшей степени, стадии заболевания. При ЦП уровни общего билирубина крови и протромбинового индекса имеют прогностическое значение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ УЗДГ-ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ХВГ И ЦП

*Анализ данных УЗДГ при ХВГ у детей.* Проведен анализ данных УЗДГ у 74 детей с ХГС и у 39 с ХГВ. Результаты сопоставлены с данными морфологического исследования. В качестве группы сравнения были изучены 85 детей в возрасте от 1 года до 14 лет. В группе сравнения скорость потока крови констатирована для воротной вены =  $0,15 \pm 0,02$  м/с и для селезеночной вены =  $0,16 \pm 0,02$  м/с. В табл. 2 представлены средние величины анатомических и гемодинамических параметров у детей с ХВГ и в группе сравнения.

Таблица 2

Средние показатели, определяемые при УЗДГ

Параметр УЗДГ		Значение параметра УЗДГ $M \pm \sigma$		
		Группа сравнения n=85	ХВГ без фиброза n=54	ХВГ с фиброзом n= 59
Диаметр VP,	мм	7,2±1,7*	8,4±1,7	8,6±1,8***
V max VP,	м\с	0,15±0,02	0,14±0,04	0,14±0,06
Диаметр VL,	мм	3,8±1,0*	5,3±1,6	6,1±2,2***
V max VL,	м\с	0,16±0,02	0,17±0,05**	0,25±0,07***

IR АН	0,48±0,02	0,49±0,05**	0,51±0,08***
Правая доля печени, мм	103,7±19,3*	116,6±14,4	119,3±17,6***
Длина селезенки, мм	87,8±13,2*	97,0±15,2	99,9±20,5***
Толщина селезенки, мм	34,0±7,8*	41,3±9,8	43,8±9,7***

\*  $p < 0,05$ , различия достоверны между группой сравнения и ХВГ без фиброза

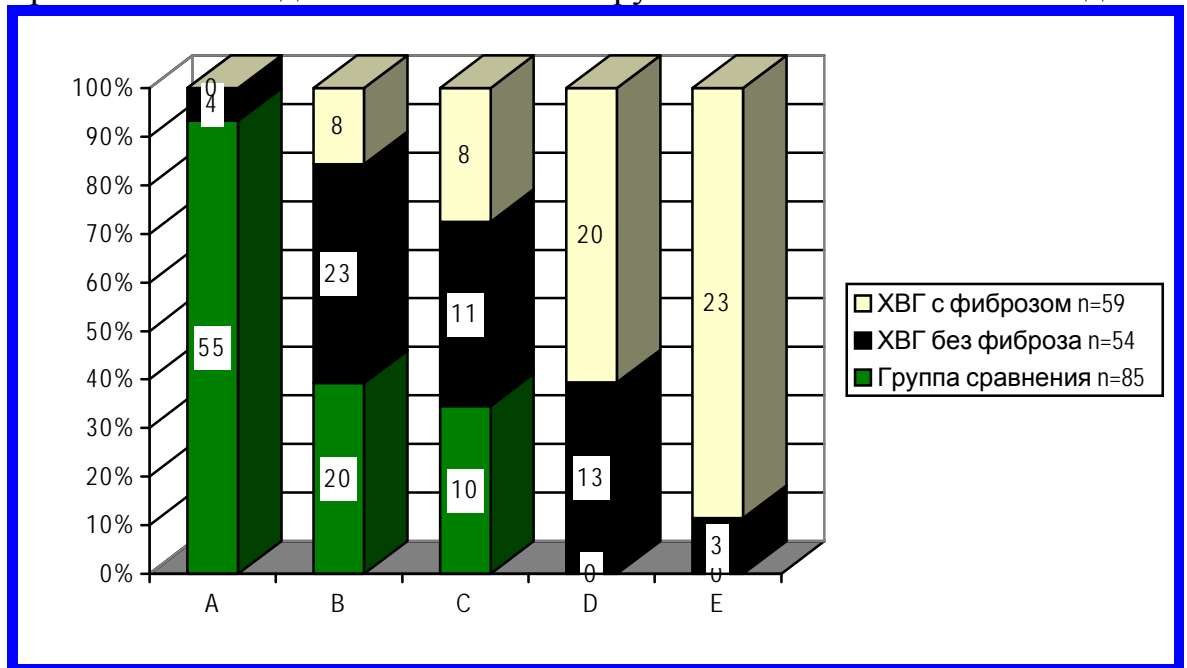
\*\* $p < 0,05$ , различия достоверны между группой ХВГ без фиброза и ХВГ с фиброзом

\*\*\*  $p < 0,05$ , различия достоверны между группой сравнения и ХВГ с фиброзом

Увеличение диаметра воротной вены (VP) в группе сравнения не было отмечено. Диаметры VP и селезеночной вены (VL) в группе сравнения были достоверно меньше, чем в группе детей с ХВГ. Индекс резистентности печеночной артерии (IR АН) достоверно выше в группе детей с фиброзом по сравнению с ХВГ без фиброза и в группе сравнения. При сравнении средней величины максимальной скорости потока крови в воротной вене ( $V_{\max}$  VP) и селезеночной вене ( $V_{\max}$  VL) достоверных различий в сравниваемых выборках с помощью коэффициента Стьюдента не обнаружено. При сравнении точным методом Фишера выявлено, что в группе сравнения чаще определялась нормальная  $V_{\max}$  VP (80%) и  $V_{\max}$  VL (79%), чем в обеих исследуемых группах (44,4% без фиброза и 35,5% с фиброзом;  $p < 0,05$ ). Снижение  $V_{\max}$  VP отмечено при ХВГ без фиброза у 44,4%, при ХВГ с фиброзом – у 45,7%, а в группе сравнения – у 5,8% ( $p < 0,05$ ). У 12 (95%) детей с ХВГ и ИГА 9 и более баллов обнаружена увеличенная  $V_{\max}$  VL, при ИГА менее 9 баллов – у 22 (23,1%) ( $p < 0,05$ ). Умеренная степень активности коррелировала с гиперкинетическим потоком крови в VL ( $r=0,22$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлены корреляции между увеличением диаметра VP, VL и верхней брыжеечной вены (VMS) ( $r=0,19$ ; 0,23 и 0,21 соответственно при  $p < 0,05$ ) и фиброзом 1-3 степени. Увеличение правой доли печени и наличие лимфатических узлов коррелировало с ИГА ( $r=0,19$  и 0,24 соответственно при  $p < 0,05$ ).

На основании изучения вариантов нарушения гемодинамики было выделено 5 доплеровских синдромов, отражающих патологические изменения в системе воротной вены при ХВГ: А – отсутствие анатомических и гемодинамических отклонений от нормы; В – один изолированный признак: нарушение  $V_{\max}$  VP или нарушение  $V_{\max}$  VL или расширение одной из вен; С – наличие двух признаков в виде нарушения  $V_{\max}$  VP и  $V_{\max}$  VL; D – наличие двух признаков в виде увеличения диаметра одной из вен (VL или VP или VMS) в сочетании с нарушением  $V_{\max}$  в одной из вен; Е – сочетание увеличенных

диаметров более чем одной вены и нарушения V max более чем в одной



вене.

Рис. Распределение синдромов, выявленных методом УЗДГ, в исследуемых группах и группе сравнения.

Распределение изложенных синдромов у больных ХВГ и в группе сравнения отражено в рис. Выявлены корреляции между стадией ХВГ (от 0 до 3 баллов) и вариантом нарушения кровообращения (от 1 до 5 баллов) ( $r=0,43$ ;  $p < 0,05$ ). В табл. 3 и 4 представлены показатели, отражающие диагностическую ценность УЗДГ-симптомов и синдромов. Наиболее высокая **Ч** для диагностики ХВГ без фиброза определена у таких симптомов, как нарушение V max VP и нарушение V max VL (55 и 66% соответственно). С этих симптомов составила 84 и 68% соответственно. Наиболее высокая **Ч** для диагностики ХВГ с фиброзом, как и при ХВГ без фиброза, подсчитана для таких симптомов, как нарушение V max VP и V max VL (64 и 86% соответственно). С этих симптомов составила 84 и 68% соответственно. Информативные для диагностики ХВГ такие симптомы, как нарушение V max VP и V max VL, не позволяют дифференцировать стадию ХВГ, так как одинаково часто встречаются при ХВГ без фиброза и при ХВГ с фиброзом у детей. По данным УЗДГ наличие синдромов групп В и С является чувствительным в 62% и специфичным в 72% признаком ХВГ без фиброза. Для ХВГ с фиброзом чувствительным в 72% и специфичным в 68% признаком является наличие синдромов групп D и E.

Таблица 3  
Диагностическая ценность симптомов, выявляемых с помощью УЗДГ при ХВГ без фиброза у детей

Отклонение параметра	Показатели информативности симптома
----------------------	-------------------------------------

от нормы	ИП О	ЛОО	Ч %	ИОО	ЛПО	С %	ППЦ %	ОПЦ %
V max VP	30	24	55	72	13	84	70	75
V max VL	36	18	66	58	17	68	68	76
Увел. VP	11	43	20	85	0	100	100	66
Увел. VL	20	34	37	82	3	96	87	70
Увел. IR АН	10	44	18	85	0	100	100	66
Увел.прав.доли печени	4	50	7	81	4	95	50	61
Увел. длины селезенки	10	44	18	85	0	100	100	66
Лимфоузлы	4	50	7	85	0	100	100	63

Таблица 4

Диагностическая ценность симптомов, выявляемых с помощью УЗДГ при  
ХВГ с фиброзом у детей

Отклонение параметра от нормы	Показатели информативности симптома							
	ИП О	ЛОО	Ч %	ИОО	ЛПО	С %	ППЦ %	ОПЦ %
V max VP	38	21	64	72	13	84	74	77
V max VL	51	8	86	58	17	68	75	88
Увел. VP	23	36	38	85	0	100	100	70
Увел. VL	33	26	55	82	3	96	92	76
Увел. IR АН	20	39	33	85	0	100	100	68
Увел.прав. доли печени	14	45	23	81	4	95	77	64
Увел. длины селезенки	27	32	45	85	0	100	100	72
Лимфоузлы	4	55	6	85	0	100	100	61

**Анализ данных УЗДГ при ЦП у детей.** Были проанализированы результаты УЗДГ у 29 детей с ЦП и сопоставлены с данными УЗДГ у 113 детей с ХВГ. У детей с ЦП выше по сравнению с ХВГ IR АН ( $0,54 \pm 0,08$  против  $0,50 \pm 0,07$ ,  $p < 0,05$ ); больше хвостатая доля печени ( $27,4 \pm 10,1$  против  $21,9 \pm 5,9$  мм,  $p < 0,05$ ); больше длина селезенки ( $109,7 \pm 30,6$  против  $99,0 \pm 16,2$  мм,  $p < 0,05$ ), ниже V max VL ( $0,17 \pm 0,07$  против  $0,23 \pm 0,07$  м/с,  $p < 0,05$ ). Более низкая V max VL при ЦП обусловлена снижением активности воспалительного процесса, а так же депонированием крови в селезенке, сопровождающем СПГ. Увеличение хвостатой доли печени отражает гипертрофию ее при повреждении основной части правой и левой долей. Увеличение длины селезенки отмечено у 93,1%; увеличение правой доли печени – у 72,4%; увеличение диаметра VL – у 89,6% детей с ЦП ( $p < 0,05$  при сравнении частоты указанных симптомов при ЦП и ХВГ). Увеличение длины селезенки обнаружено у 32,7%; увеличение правой доли печени – у 15,7%; увеличение диаметра VL – у 47,7% детей с ХВГ. Увеличение диаметра VP констатировано у 41,3% пациентов с ЦП и у 30% с ХВГ ( $p > 0,05$ ). Отличие этой группы больных от ХВГ отражает другой уровень морфологических изменений при ЦП – разрушение нормальной структуры дольки.

У пациентов с ЦП отмечены качественно новые симптомы. Это – визуализация анастомозов (34,4%), асцит (17,2%), артериализация печеночного кровотока (27,5%), ретроградный поток крови в VP и отсутствие реакции на фазы дыхания VMS (89,6%). Такой признак как отсутствие реакции на фазы дыхания VMS в сочетании с увеличением селезенки отмечен так же и в группе больных с ХВГ и фиброзом 3 степени (у 3 из 4). Обнаружена прямая связь между отсутствием реакции на фазы дыхания VMS с одной стороны ( $r= 0,43$ ;  $p<0,05$ ) и классом тяжести ЦП с другой и не обнаружено достоверной связи с летальностью ( $r= 0,17$ ;  $p>0,05$ ). У 26 детей (90%) из 29 отсутствовала реакция VMS на фазы дыхания. Коллабировала VMS у 3 детей с ЦП класса А, т. е. 3 пациента из 9 не имели такого признака повышения давления в VP, как отсутствие реакции VMS на фазы дыхания. Следовательно, указанный симптом не имеет прогностического значения, но, безусловно, является самым ранним признаком трансформации ХВГ в ЦП в комплексной оценке данных УЗДГ. На основании анализа данных УЗДГ выделен синдром и подсчитана его информативность для диагностики ЦП: увеличение селезенки в сочетании с отсутствием реакции на фазы дыхания VMS при исключении подпеченочного гемодинамического блока. Ч этого синдрома составила 89% и С 97%. Класс тяжести ЦП коррелировал с наличием ретроградного потока крови в VP ( $r= 0,55$ ;  $p<0,05$ ) и наличием анастомозов ( $r= 0,72$ ;  $p<0,05$ ). Летальность при ЦП коррелировала с наличием ретроградного потока крови в VP ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ) и самопроизвольных порто-системных анастомозов ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ). Все из приведенных клинико-биохимических и УЗДГ неблагоприятных факторов имеют высокую силу связи с летальностью и между коэффициентами корреляции не выявлено различий ( $p>0,05$ , критерий Стьюдента). На первый взгляд, прогностическая значимость перечисленных симптомов равноценна. Однако, такие клинико-биохимические признаки как желтуха, снижение протромбинового индекса, манифестная ПЭ могут регрессировать под влиянием адекватной успешной терапии вплоть до нормализации отражаемого параметра. Для анализа выживаемости детей с ЦП из всех симптомов были выбраны стойкие, не имеющие тенденции обратного развития вследствие адекватной терапии. Это – ретроградный поток в VP и наличие порто-системных анастомозов, визуализируемых с помощью метода УЗДГ. Выполнен проспективный анализ выживаемости детей с ЦП и констатацией стойких неблагоприятных признаков. Суммарная вероятность, что ребенок с ЦП и самопроизвольными порто-системными анастомозами проживет более 14 месяцев, равна произведению вероятностей в отдельный момент времени и равна 0,13. Точность приближения, определенная по формуле Гринвуда, составила 0,05. Таким образом, вероятность выживания в течение 14 месяцев при данном осложнении ЦП равна  $0,13\pm 0,05$ . Этот же показатель для 8 месячного рубежа (далее сравним с другим неблагоприятным прогностическим фактором) составил  $0,72\pm 0,12$ . Суммарная вероятность выжить у детей с ЦП более 6 месяцев с момента констатации ретроградного потока крови в VP равна  $0,14\pm 0,08$  ( $p<0,05$ ). Поэтому допустимо считать, что более тяжелым нарушением гемодинамики при ЦП является полное аннулирование потока крови



в сторону печени, вследствие непреодолимого препятствия ему, чем образование порто-системных коллатералей, которые еще не исключают поступление крови в печень по VP.

**Применение УЗДГ-пробы с ксантинола никотинатом для диагностики стадии ХВГ у детей.** Недостаточная Ч и С метода УЗДГ при неинвазивной оценке стадии ХВГ побудила увеличить ее диагностическую ценность путем проведения медикаментозной пробы. УЗДГ-проба с ксантинола никотинатом была проведена у 68 детей. Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1) Группа сравнения, состоящая из 20 практически здоровых детей. 2) Дети, страдающие ХВГ без морфологических признаков фиброза – 23 пациента. 3) 25 детей, страдающих ХВГ, у которых были обнаружены признаки фиброза 1-3 степени. У здоровых детей в процессе проведения УЗДГ-пробы объемный кровоток в VP увеличился, что отражает сохраненный функциональный резерв печени, V max VP увеличилась, диаметр VP уменьшился. На основании сравнения данных УЗДГ-пробы в различных группах обследованных детей были выделены типичные варианты реакции воротной вены в зависимости от стадии процесса. ХВГ без фиброза: объемный кровоток в воротной вене уменьшился, диаметр VP уменьшился, V max VP уменьшилась. При ХВГ с фиброзом (1-3 степени): отсутствовало уменьшение диаметра VP после введения ксантинола никотината, V max VP увеличивалась или уменьшалась. Отсутствие уменьшения диаметра VP коррелировало с наличием фиброза 1-3 степени ( $r=0,60$ ,  $p<0,005$ ). При ХВГ без фиброза по данным УЗДГ-пробы с ксантинола никотинатом чувствительность такого синдрома, как уменьшение объемного кровотока в VP в сочетании с уменьшением V max VP, составляет 56%, специфичность 77%. При ХВГ с фиброзом 1-3 степени отсутствие уменьшения диаметра VP в процессе проведения пробы является в 72% чувствительным и в 93% специфичным признаком фиброза.

### Выводы

1. Клинико-биохимические проявления хронических вирусных гепатитов у детей минимальны. Жалобы отмечены у 21,5% при хроническом гепатите С и у 61,5% при хроническом гепатите В ( $p<0,05$ ). Повышение активности АлАТ констатировано у 53,7% при хроническом вирусном гепатите без фиброза, у 33,9% при хроническом вирусном гепатите с фиброзом ( $p<0,05$ ). Обнаружена корреляция индекса гистологической активности с уровнем биохимической активности по показателю АлАТ ( $r=0,15$ ;  $p<0,05$ ) и с повышением активности щелочной фосфатазы ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ) [10, 12, 14, 15, 17, 18, 19].
2. Морфологическое исследование при хроническом гепатите С установило отсутствие фиброза у 55,4%, фиброз 1 степени – у 35,2%, фиброз 2 степени – у 9,4%; минимальную активность – у 44,6%, слабую – у 44,6%, умеренную – у 10,8% детей. При хроническом гепатите В выявлено отсутствие фиброза у 33,4%, фиброз 1 степени – у 43,6%, фиброз 2 степени – у 12,8%, фиброз 3 степени – у 10,2%; минимальная активность – у 23,1%, слабая – у 56,4%, умеренная – у 20,5% пациентов. При хроническом гепатите С по сравнению с храни-

ческим гепатитом В чаще отмечена минимальная степень активности (44,5% против 23,1%,  $p < 0,05$ ) и отсутствие фиброза (55,4% против 33,6%,  $p < 0,05$ ), реже отмечена умеренная степень активности (0 против 10,3%,  $p < 0,05$ ) [8, 10, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 22, 23].

3. По данным доплерографического исследования для хронического вирусного гепатита без фиброза обнаружение отклонение максимальной скорости потока крови в воротной и (или) селезеночной вене от нормы является чувствительным (в 62%) и специфичным (в 72%) признаком. Для хронического вирусного гепатита с фиброзом чувствительным (в 72%) и специфичным (в 61%) признаком является обнаружение расширения воротной и (или) селезеночной вены в сочетании с отклонением максимальной скорости потока крови в них. Отсутствие уменьшения диаметра воротной вены после проведения пробы с ксантинолом никотинатом соответствует фиброзу 1-3 степени при хроническом вирусном гепатите у детей с чувствительностью и специфичностью 68% и 93% [1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 16].

4. Ранними критериями цирроза печени являются проявления синдрома портальной гипертензии, выявляемые методом ультразвуковой доплерографии с чувствительностью 89% и специфичностью 97%: отсутствие реакции на фазы дыхания верхней брыжеечной вены в сочетании с увеличением селезенки по сравнению с возрастной нормой [5, 6, 7, 13, 21].

5. Визуализация порто-системных анастомозов ( $r=0,57$ ;  $p < 0,05$ ) и наличие ретроградного потока крови в воротной вене ( $r=0,59$ ;  $p < 0,05$ ) являются критериями неблагоприятного прогноза при циррозе печени у детей. Вероятность выжить у детей с циррозом печени в течение 8 месяцев с момента констатации порто-системных анастомозов составляет  $0,72 \pm 0,12$ , в течение 14 месяцев -  $0,13 \pm 0,05$ . Вероятность выжить в течение 6 месяцев после установления ретроградного потока крови в воротной вене составляет  $0,14 \pm 0,08$  [6, 7, 8, 13, 20, 21].

#### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Раевна Т.Г. Исследование кровотока в системе воротной вены методом доплерометрии у детей // Новости лучевой диагностики.- 2000.- Приложение к журналу №2.- С. 78-79.
2. Раевна Т.Г., Ларионова Л.Г. Допплеровское исследование артериального сопротивления печени при хроническом вирусном гепатите //Новости лучевой диагностики.-2000.- Приложение к журналу №2.- С.77-78.
3. Раевна Т.Г. Нарушения внутрипеченочной гемодинамики при хронических вирусных гепатитах, выявляемые с помощью ультразвуковой доплерометрии // Мир вирусных гепатитов.-2000.- №6.-С.2-4.

4. Раевна Т.Г., Астапов А.А., Ларионова Л.Г., Клецкий С.К. Допплеровское исследование кровотоков в воротной и селезеночной вене при хронических вирусных гепатитах и циррозах печени у детей //Мед. новости.-2000.-№4.-С.57-60.
5. Раевна Т.Г. Нарушения внутрипеченочной гемодинамики при острых и хронических гепатитах, выявляемые с помощью ультразвуковой доплерометрии//Новости лучевой диагностики.-2000.- №11.- С. 29-31.
6. Раевна Т.Г., Куприянов Д.Б., Горегляд Н.С., Ключарева А.А. Метод ультразвуковой доплерографии в диагностике цирроза печени // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом заражения. Проблемы диагностики, лечения и исходы: Сб. работ.- Киев, 2001.- С. 217-220.
7. Раевна Т. Г. Ультразвуковая доплерография системы воротной вены при хронических вирусных гепатитах и циррозах печени у детей: Пособие для врачей.- Минск, 2001.- С. 15.
8. Ключарева А.А., Оскирко А.Н., Горегляд Н.С., Раевна Т.Г., Шавлов Н.М., Булдык Е.А., Гриневич О.В. Диагностика и диффдиагностика забоеваний печени у детей: Пособие для врачей. - Минск, 2001.- 80с.
9. Раевна Т.Г., Астапов А.А., Самаль Т.Н., Ларионова Л.Г. Способ диагностики фиброза печени при хронических вирусных гепатитах методом ультразвуковой доплерографии // Мир вирусных гепатитов.-2002.-№2.-С.3-4.
10. Раевна Т.Г., Ларионова Л.Г. Исследование деятельности вегетативной нервной системы при хронических гепатитах В и С // Вирусные гепатиты В, С и D- проблемы диагностики, лечения и профилактики: Сб. работ 4 рос. Конф.-М, 1999. – С. 193-194.
11. Ларионова Л. Г. Раевна Т.Г. Нагрузочная доплерометрия при хроническом гепатите С // Вирусные гепатиты В, С и D- проблемы диагностики, лечения и профилактики: Сб. работ 4 рос. Конф.-М, 1999. – С. 196-197.
12. Самаль Т.Н., Раевна Т.Г., Богданович Б.Б., Ларионова Л.Г. Вегетативные изменения и некоторые функции почек у детей, страдающих хроническими гепатитами //Здоровье детей Беларуси: Сб. 7 съезда педиатров РБ. - Минск, 1999.- С. 176-177.
13. Raevneva T.G., Larionova L.G., Astapov A.A. Doppler research of splenic and portal venous flow in children-patients with liver diseases // 11<sup>th</sup> European Students' Conference at the Charite.- Berlin, 2000.- P. 134
14. Раевна Т. Г., Ларионова Л.Г. Повышение резистентности артериального русла печени, как критерий активности процесса и показаний к этиотропной терапии при хронических вирусных гепатитах//Актуальные вопросы гепатологии: Сб.работ.- Гродно,- 2000.- С. 116.
15. Ключарева А.А., Клецкий С.К., Шавлов Н.М., Хведчин Ю.Н., Раевна Т.Г., Оскирко А.Н., Шурпо Н.Н., Горегляд Н.С., Гриневич О.В. Верификация диаг-

ноза и определение показаний к этиотропной терапии детей, больных хроническим вирусным гепатитом С // Гепатит В, С и D – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Сб. работ. – М, 2001.- С. 169-171

16. Раевна Т.Г., Астапов А.А., Клецкий С.К. Допплерографическая оценка стадии хронического вирусного гепатита у детей // Материалы республиканской научно-практической конференции эпидемиологов и инфекционистов - Гомель, 2001. - С. 256-259.

17. Горегляд Н.С., Ключарева А.А., Осирко А.Н., Раевна Т.Г., Гусина Н.Б., Шавлов Н.М., Рухлядева В.А., Ванюшева Е.А. Диагностика заболеваний печени у детей первого года жизни // Материалы республиканской научно-практической конференции эпидемиологов и инфекционистов.- Гомель, 2001. - С. 88-91.

18. Ключарева А.А., Толстик А.Ф., Шавлов Н.М, Горегляд Н.С., Хведчин Ю.Н., Шурпо Н.Н., Раевна Т.Г., Осирко А.Н. Аутоиммунный гепатит 1-го типа в сочетании с HCV- инфекцией у ребенка 11 лет.// Вирусные гепатиты: достижения и перспективы.-2001.-№1(11). С.16-17.

19. Ключарева А.А., Горегляд Н.С., Гусина Н.Б., Клецкий С.К., Шавлов Н.М., Хведчин Ю.Н., Раевна Т.Г. Шурпо Н.Н., Гриневич О.В. Диагностика хронических вирусных гепатитов у детей // Клинические перспективы в инфектологии: Сб. работ. – Санкт-Петербург, 2001.- С. 96-97.

20. Раевна Т.Г., Цыбулько М.С., Ключарева А.А., Шавлов Н.М. Проспективный анализ выживаемости детей с циррозами печени при констатации неблагоприятных прогностических факторов // Проблема инфекции в клинической медицине: Сб. работ 8 съезда итало –российского общества по инфекционным болезням. - Санкт-Петербург, 2002.- С. 275-276.

21. Раевна Т.Г., Шурпо Н.Н., Ключко Н.Л., Першеева В.П., Ясинская Л.И. Клинические проявления циррозов печени у детей // Проблема инфекции в клинической медицине: Сб. работ 8 съезда итало –российского общества по инфекционным болезням - Санкт-Петербург, 2002.- С. 276-277.

22. Раевна Т.Г., Куприянов Д.Б., Шурпо Н.Н., Ключарева А.А. Оценка эффективности этиотропной терапии хронического гепатита С у детей методом ультразвуковой доплерографии // Актуальные вопросы гепатологии: Сб. работ.- Гродно, 2002.- С.138.

23. Горегляд Н.С., Ключарева А.А., Раевна Т.Г., Осирко А.Н., Шавлов Н.М., Ванюшева Е.А., Шурпо Н.Н. Клинические и морфологические особенности хронического гепатита С у детей // Актуальные вопросы гепатологии: Сб. работ.- Гродно, 2002.- С.19.

## РЭЗІЮМЕ

Раеўнева Таццяна Гертрудаўна

### **Доплераграфічныя, клініка-біяхімічныя і марфалагічныя асаблівасці хранічных вірусных гепатытаў і цырозаў печані ў дзяцей**

**Ключавыя словы:** хранічны вірусны гепатыт (ХВГ), хранічны гепатыт В (ХГВ), хранічны гепатыт С (ХГС), цыроз печані (ЦП), ультрагукавая доплераграфія (УГДГ), сералагічнае і марфалагічнае даследванне.

**Аб'ект даследвання:** 39 дзяцей з ХГВ, 74 з ХГС, 29 з ЦП, 85 здаровых дзяцей.

**Мэта даследвання:** распрацаваць доплераграфічныя і клініка-біяхімічныя крытэрыі дыягностыкі стадыі захворвання пры ХВГ і ЦП у дзяцей.

**Метады даследвання:** клінічныя, біяхімічныя, сералагічныя, генадыягностыка, марфалагічныя, УГДГ, статыстычныя.

**Вынікі:** Вызначаны слабыя сувязі паміж клініка-біяхімічнымі сімптомамі ХВГ і марфалагічнымі дадзенымі. Выяўлена, што для ХГС характэрна мінімальная і слабая ступень актыўнасці з адсутнасцю фіброза. Для ХГВ характэрна слабая ступень актыўнасці з фіброзам 1-3 стадыі. Вызначана ўзаемасувязь паміж парушэннямі крыватоку ў сістэме варотной вены і стадыяй ХВГ. Вызначана дыягнастычная значнасць асобных УГДГ- сімптомаў і сіндромаў пры пастаноўцы дыягназу ХВГ. Распрацавана і ўкаранена УГДГ-праба з ксанцінола

нікацінатам, якая дазваляе з высокай спецыфічнасцю і адчувальнасцю канстатаваць фіброз пры ХВГ. Выяўлены клініка-біяхімічныя і УГДГ прыкметы дрэннага прагнозу пры ЦП. Вызначана верагоднасць выжыць у дзяцей з ЦП пры наяўнасці прыкмет дрэннага прагнозу.

**Рэкамендацыі па выкарыстанню:** ХВГ без фіброзу дыягнастуецца пры наяўнасці парушэнняў максімальнай хуткасці патока крыві ў варотнай вене і (або) ліенальнай вене ад нормы. ХВГ з фіброзам дыягнастуецца на падставе расшырэння адной або некалькіх вен сістэмы варотнай вены звыш узроставай нормы ў спалучэнні з парушэннямі максімальнай хуткасці патока крыві ў варотнай вене і (або) ліенальнай вене. ЦП дыягнастуецца на падставе наяўнасці павялічанай касы і адсутнасці рэакцыі на фазы дыхання верхняй брыжэчнай вены пры выключэнні пазапячоначнага блоку. Для дыягностыкі фіброзу пры ХВГ рэкамендуецца выкарыстоўваць УГДГ-пробу з ксанцінола нікацінатам.

**Вобласць выкарыстання:** інфекцыйныя хваробы, педыятрыя, гастрэнтэралогія.

## РЕЗЮМЕ

Раевнева Татьяна Гертудовна

**Допплерографические, клинико-биохимические и морфологические особенности хронических вирусных гепатитов и циррозов печени у детей**

**Ключевые слова:** хронический гепатит В (ХГВ), хронический гепатит С (ХГС), цирроз печени, ультразвуковая доплерография (УЗДГ), морфологическое исследование, неинвазивная диагностика.

**Объект исследования:** 39 детей с ХГВ, 74 с ХГС, 29 с ЦП, 85 здоровых детей.

**Цель исследования:** разработать доплерографические и клинико-биохимические критерии диагностики стадии при ХВГ и ЦП у детей

**Методы исследования:** клинические, биохимические, серологические, морфологические, генодиагностика, УЗДГ, статистические.

**Полученные результаты:** Установлены слабые связи между клинико-биохимическими проявлениями ХВГ у детей и морфологическими данными. Выявлено преобладание минимальной и слабой активности с отсутствием фиброза при ХГС и слабой активности с фиброзом 1-3 степени при ХГВ. Установлена зависимость нарушений гемодинамики в бассейне воротной вены от стадии ХВГ. Установлена диагностическая ценность отдельных симптомов и синдромов, выявляемых методом УЗДГ. Разработана и внедрена УЗДГ-проба с ксантинола никотинатом. УЗДГ проба с ксантинола никотинатом обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики фиброза при

ХВГ. Выявлены клиничко- биохимические и доплерографические критерии неблагоприятного прогноза при ЦП. Установлена вероятность выжить у детей с ЦП при наличии критериев неблагоприятного прогноза.

**Рекомендации по использованию:** ХВГ без фиброза диагностируется на основании обнаружения отклонений максимальной скорости потока крови в воротной и (или) селезеночной вене от нормы. ХВГ с фиброзом диагностируется на основании увеличения диаметра одной или нескольких вен бассейна воротной вены больше возрастной нормы в сочетании с отклонением максимальной скорости потока крови в воротной и (или) селезеночной вене. ЦП диагностируется на основании наличия увеличенной селезенки и отсутствии реакции на фазы дыхания верхней брыжеечной вены при исключении внепеченочного блока. Для диагностики фиброза при ХВГ рекомендуется использовать УЗДГ-пробу с ксантинола никотинатом.

**Область применения:** инфекционные болезни, педиатрия, гастроэнтерология.

## SUMMARY

Tatyana Raevneva

### **Ultrasonic dopplerographic, clinical, biochemical and morphological features of chronic viral hepatitis and cirrhosis in children**

**Key words:** chronic viral hepatitis (CVH), chronic hepatitis B (CHB), chronic hepatitis C (CHC), liver cirrhosis, ultrasonic dopplerography (USDG), morphological data, noninvasive diagnostic.

**Object of research:** 39 children with CHB, 74 with CHC, 29 with liver cirrhosis, 85 healthy children.

**Aim of research:** to create clinical, biochemical and ultrasonic dopplerographic diagnostic criteria of CVH and liver cirrhosis stage in children.

**Methods:** clinical, biochemical, morphological, USDG, statistical.

**Results:** weak linkage between clinical and biochemical manifestation CHV in children and morphological data was established. Prevalence of the minimal and mild activity and absence of fibrosis in CHC is revealed. Mild activity with fibrosis (1-3 stages) in CHB is revealed. Portal vein hemodynamic disorders depends on CVH stage. Diagnostic value of symptoms and syndromes revealed by USDG method in CVH was established. USDG-test with xantinoli nicotinatis is created and applicated into the practice. USDG-test with xantinoli nicotinatis is specific and sensitive for CVH stage detection. Clinical, biochemical and USDG criteria of a bad prognosis of liver cirrhosis in children are created. The probability to survive in children with liver cirrhosis in dependence of bed prognosis criteria was established.

**Results application:** Diagnosis of CVH without fibrosis is based on detection of maximum flow velocity deviation in portal and/or lienal veins. Diagnosis of CVH with fibrosis is based on combination of 2 signs: the first is enlarging of one or more veins in portal system; the second is maximum flow velocity deviation in portal and/or lienal veins. Diagnosis of liver cirrhosis is based on enlarged spleen detection, absence of superior mesenteric vein reaction to breath phases and extrahepatic block excluding. USDG-test with xantinoli nicotinatis is recommended for fibrosis detection.

**Field of application:** infectious diseases, pediatrics, gastroenterology.

Подписано в печать \_\_\_\_\_ Формат 60\*84/16. Бумага пис-  
чая. Печать офсетная. Гарнитура "Times". Усл. печ. л. \_\_\_\_\_. Уч.-изд. л. \_\_\_\_\_.

Тираж \_\_\_\_\_ экз. Заказ \_\_\_\_\_.

Издатель и полиграфическое исполнение ЛВ № 410 от 08.11.99; ЛП № 51  
от 17.11.02

220050, г. Минск, Ленинградская, 6