

Федеральное государственное бюджетное образовательное
Учреждение высшего образования «Красноярский государственный
Медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доц. Анциферова Е.В.

Реферат

На тему: «Неонатальные гепатиты»

Выполнила: врач-ординатор Прошкевич М.О.

г. Красноярск, 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ТЕМА РАСКРЫТИЯ	7
Этиология	7
Патогенез	8
Клиническая картина	9
Диагностика	15
Лечение	19
Профилактика	24
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	27
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	28

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГС – вирусный гепатит С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ПСВПХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

СЦТ – среднепочечные триглицериды

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ХГВ – хронический гепатит В

ХГС – хронический гепатит С

ХДЗП – хронические диффузные заболевания печени

ЦМВ – цитомегалиовирус

ЦМВИ – цитомегалиовирусная инфекция

ЦП – цирроз печени

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гепатит или неонатальный гепатит - это воспалительно-дистрофическое, пролиферативное поражение печени, возникающее преимущественно при инфицировании вирусами, бактериями или другими микроорганизмами, а также в результате метаболической или генетической патологии, пороков развития желчевыводящей системы и клинически манифестирующее сразу после рождения или в первые месяцы жизни.

Воздействие всех этих многочисленных факторов может приводить к комплексному поражению организма новорожденного, включая не только печень, но и поражение центральной нервной системы, мочевыводящей системы и других органов и систем ребенка. Формирование неонатального холестаза может быть обусловлено заболеваниями гепатобилиарной системы, а также совокупностью неспецифических патологических факторов перинатального периода, т.е. иметь внепеченочное происхождение. Под маской неонатального гепатита может протекать ряд наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями различных видов обмена (метаболизма аминокислот, углеводов, желчных кислот, липидов и других веществ).

По данным различных авторов, частота неонатальных гепатитов значительно варьирует в виду многообразия подходов к диагностике заболеваний, при которых отмечается желтуха [1, 2, 3, 4]. Физиологическая желтуха, регистрируемая у новорожденных, во многом обусловлена незрелостью печени ребенка при его рождении и нестабильностью билирубинового обмена. Как правило, она завершается к концу 1-2-й недели жизни, а у недоношенных детей может сохраняться до 1 месяца. Однако у 20% новорожденных она принимает затяжной характер и сопровождается гепатомегалией и гиперферментемией, сохраняясь от 1 до 3 месяцев [1]. Во многом причины ее развития связаны с внутриутробными инфекциями. Сегодня частота внутриутробной вирусной инфекции колеблется от 0,4 до 22,3%, это одно из тяжелейших осложнений перинатального периода, но какова истинная частота поражения печени при данных заболеваниях

окончательно не известно [1]. Случаи тяжелого поражения печени с развитием холестатической желтухи и формированием фиброза печени встречаются 1:5000-1:10000, а внутрипеченочной гипоплазии желчных путей без доказанного гепатита 1:50 000-1:75 000 новорожденных [1]. Заболевания гепатобилиарной системы у детей часто не распознаются или диагностируются поздно. Это, отчасти, объясняется сходными клиническими проявлениями разных форм патологии печени. Печеночные клетки реагируют на различные патологические влияния аналогичными ответами, часто мономорфными клиническими и лабораторными признаками.

Инфекционный фактор в развитии неонатальных гепатитов не вызывает сомнения. Во время беременности значительно чаще происходит как активация инфекции, так и первичное инфицирование. Так, активация инфекции происходит у 10% женщин, серопозитивных к герпесвирусам 1-го и 2-го типов и у 5-15% - к цитомегаловирусу (ЦМВ). А уровень вирусной нагрузки у беременных с хроническим гепатитом В и С возрастает к III триместру в 5-10 и более раз. В инфекционной структуре неонатальных гепатитов ведущее место занимают вирусы (гепатита В, цитомегаловирус, простого герпеса, Эпштейна Барр, краснухи, коксаки, ЕСНО, парвовирус В19), бактерии и простейшие (возбудители листериоза, сифилиса, туберкулеза, токсоплазмоза и др.), объединенные в группу TORCH-инфекций [1].

За последние 30 лет понимание основ и патофизиологии многих болезней печени значительно углубилось. Внедрение новых подходов к диагностике и лечению, накопленный клинический опыт позволили установить целый ряд новых нозологических форм, которые до недавнего времени обозначались термином «идиопатический неонатальный гепатит». Сегодня уже доказано, что большинство врожденных холестатических болезней являются генетически детерминированными редкими формами патологии. Так, частота встречаемости прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВПХ) составляет 1:100000. Распространенность синдрома Алажилля составляет от 1:70 000 до 1:100 000

новорожденных детей; наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1) колеблется в различных популяциях населения в мире от 1:100000 до 1:120000 новорожденных, а билиарная атрезия встречается с частотой 1:10000 [1]. Также к наследственным заболеваниям, проявляющимся клиникой неонатального гепатита в результате накапливающихся в печени различных токсических метаболитов, относятся галактоземия, дефицит α 1-антитрипсина, дефицит лизосомальной кислой липазы (болезнь Вольмана). Однако все эти генетически детерминированные заболевания для установления окончательного диагноза требуют широкого спектра диагностических исследований, в том числе и дорогостоящих молекулярно-генетических. В связи с этим на современном этапе развития медицины этиология неонатального гепатита нередко остается не установленной. Поражение печени плода внутриутробно может быть вызвано и медикаментами, принимаемыми матерью во время беременности. Бесконтрольный прием лекарственных средств с гепатотоксическим действием, к которым относятся антибактериальные средства (макролиды, противотуберкулезные, противогрибковые препараты), нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол, диклофенак), а также употребление алкоголя, наркотических средств и табака, безусловно, относятся к факторам риска развития неонатального гепатита со стороны матери. Развитию лекарственных поражений печени у детей первых месяцев жизни может способствовать незрелость функциональных систем (низкая концентрация в печени цитохрома P450, глутатион-пероксидазы, глутатион-S-трансферазы, других ферментов), обеспечивающих клиренс эндогенных и экзогенных токсических метаболитов.

Исходом холестатических неонатальных гепатитов нередко становится цирроз печени, радикальным и единственным методом лечения которого в терминальной стадии может быть трансплантация печени. Однако при ряде заболеваний раннее установление этиологии болезни и начало специфического лечения могут не только замедлить сроки цирротической трансформации органа, но и надолго отложить необходимость трансплантации печени или даже ее исключить.

Этиология

Причины, приводящие к развитию неонатальных гепатитов, разнообразны. Наиболее часто поражение печени у новорождённых возникает при вирусных инфекциях, обусловленных цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом простого герпеса [1, 2, 5, 6], реже энтеровирусами, парвовирусом В19, вирусами гепатитов В и С [1, 2, 9]. Роль некоторых вирусов не ограничивается развитием только инфекционного процесса, возможно формирование пороков развития различных органов и систем. Данные экспериментальных и клинико-морфологических исследований свидетельствуют о взаимосвязи между персистированием некоторых вирусов (ЦМВ, респираторно-синцитиального вируса, вируса Эпштейна-Барр, а также реовируса 3-го типа) и формированием билиарной атрезии. В настоящее время самая частая причина перинатального инфицирования — ЦМВ, который выявляют у 1-2% всех новорождённых [1, 3]. Основным путём инфицирования при этом является гематогенно-трансплацентарный, который реализуется при развитии первичной инфекции у женщины на фоне повреждения плаценты с нарушением её барьерной функции. Возможен также восходящий путь заражения — при наличии ЦМВ в цервикальном и вагинальном секретах, а также через инфицированные околоплодные воды. Интранатально заражаются до 5-7% новорождённых, как путём непосредственного контакта с инфицированным материалом, так и при аспирации околоплодных вод, содержащих ЦМВ. В постнатальном периоде новорождённый заражается в 30% случаев от выделений матери, содержащих вирус: слюны, мочи, выделений из гениталий, грудного молока, крови [3].

Патогенез

Механизмы повреждения гепатоцитов при НГ инфекционного происхождения различны. Возможны следующие варианты: прямое воздействие вируса (при герпесвирусных инфекциях) — вирусный цитолиз; опосредованное, через иммунную систему (при гепатите В) — иммунный цитолиз; смешанный вариант (при гепатите С) — вирусно-иммунный цитолиз [2].

Клиническая картина

Сроки возникновения и клиническая характеристика врожденных гепатитов также во многом зависят от этиологии. Однако и в клинической, и в лабораторной (биохимической) картине есть общие симптомы, характерные для гепатитов любой этиологии. Как правило, с первых дней жизни ребенка и на протяжении первого месяца манифестная клиническая картина неонатального гепатита развивается при наследственных энзимопатиях (идиопатическом неонатальном гепатите), внутриутробных вирусных и бактериальных инфекциях. Основными его синдромами и симптомами являются: интоксикационный - бледность кожи, вялость, апатия, срыгивания, дефицит массы тела и ее медленные прибавки, мышечная гипотония, гипорефлексия, вздутие живота; холестатический - желтушность кожи, слизистых оболочек и склер различной интенсивности (от слабо выраженной до интенсивной с зеленоватым оттенком), возможен зуд кожи, темный или «кирпичный» цвет мочи, осветленный стул, который спустя 2-3 недели становится ахоличным; геморрагический - геморрагические высыпания на коже и слизистых, кровоточивость из мест инъекций, мелена; гепатомегалия и спленомегалия различной степени выраженности. У части больных возможно развитие признаков портальной гипертензии (увеличение размеров живота, асцит, выраженная спленомегалия, расширение вен на передней поверхности брюшной стенки), как результат нарушения кровотока в системе портальной вены, повышения давления и формирования фиброза/цирроза печени [1].

Поражение печени может быть как единственным проявлением болезни, так и в сочетании с поражением других органов и систем (при генерализованных формах герпесвирусных инфекций, генерализованном токсоплазмозе, при септическом течении бактериальных инфекций) [1, 2, 3]. Врожденный вирусный гепатит, вызванный вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр и вирусом гепатита В также может характеризоваться большим разнообразием клинических форм - от малосимптомных, безжелтушных с благоприятным исходом до фульминантных с высокой летальностью и

холестатических с вероятностью формирования билиарной атрезии и цирроза печени. Тяжелые случаи врожденных гепатитов сопровождаются неврологическими расстройствами - снижение тонуса рефлексов, вялые параличи, нарушение актов глотания и сосания, судороги и менингеальные явления. Таким образом, различные по этиологии врожденные гепатиты имеют свои клинические особенности, представленные ниже.

Клинические особенности вирусных гепатитов разной этиологии:

ЦМВ-гепатит может протекать в безжелтушной и желтушной формах. Безжелтушная форма ЦМВ-гепатита характеризуется скудной клинической симптоматикой, самочувствие детей, как правило, не страдает. Повышение активности aminотрансфераз в крови в этих случаях может быть единственным доказательством развития гепатита. Активность aminотрансфераз повышается незначительно (в 1,5–2,0 раза), с преобладанием уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой (АЛТ). Прогноз заболевания обычно благоприятный. Желтушная (холестатическая) форма ЦМВ-гепатита может протекать в двух вариантах: в первом случае отмечают острое течение с последующим выздоровлением, в другом — прогрессирующее хроническое течение с формированием цирроза печени вследствие развития облитерирующего холангита. Желтушная форма ЦМВ-гепатита характеризуется иктеричностью кожных покровов, появляющейся в большинстве случаев уже с первых дней жизни, тёмной мочой, гепатоспленомегалией, умеренно выраженным нарастанием активности aminотрансфераз, повышением содержания билирубина в крови с преобладанием прямой фракции. Развитию холестаза, кроме инфекционных факторов, может способствовать отсутствие или снижение экспрессии некоторых мембраносвязанных белков транспортной системы гепатоцитов, таких как MDR3, MRP2, BSEP, осуществляющих перенос различных соединений (жёлчных кислот, фосфолипидов и др.) [2, 3, 12]. Синдромокомплекс гепатита протекает на фоне энтероколита, перинатального поражения ЦНС, миотонического и гидроцефального синдромов, пирамидной недостаточности,

увеличения двух и более групп лимфатических узлов. При ЦМВ-гепатите в сравнении с врождённым гепатитом С достоверно чаще диагностируются нормохромная анемия 1–2 степени, тимомегалия и гастроэзофагальный рефлюкс [6]. При ЦМВ-инфекции поражение гепатобилиарной системы может прогрессировать до стадии цирроза печени, а в течение первого года жизни от печёночной недостаточности погибает 7,1% детей [3, 6].

Герпетический гепатит может развиваться как на 1-й неделе жизни (более характерно для вируса простого герпеса 1-го типа), так и позднее, на 2–3-й неделях (характерно для вируса простого герпеса 2-го типа), и характеризуется развитием желтушного синдрома, гепатомегалией, повышением в крови активности печёночных ферментов, количества прямой фракции билирубина. Исход герпетического гепатита может быть как благоприятным, когда выздоровление происходит в течение 3 месяцев, так и фатальным вследствие развития фульминантной формы заболевания, характеризующейся быстрым развитием печёночной недостаточности, геморрагическим синдромом, снижением в крови протромбинового индекса. Раннее назначение ацикловира при герпетическом гепатите увеличивает вероятность благоприятного исхода заболевания [1, 2]. О поражении печени зачастую можно судить лишь по данным лабораторных и инструментальных исследований, описаны единичные случаи летального исхода от печёночной недостаточности. Гепатит при инфекции простого герпеса может дебютировать после периода новорождённости, характеризуется упорной гиперферментемией и гепатолиенальным синдромом, желтуха не наблюдается, диагноз ставится методом исключения других TORCH-ассоциированных заболеваний [3].

При Эпштейн-Барр-вирусном гепатите наблюдается картина врождённого холестатического гепатита: у новорождённого нарастают желтуха и гипербилирубинемия, регистрируют гиперферментемию, печень увеличивается в размерах, в возрасте 6–8 недель жизни младенца развивается ахолия, повышаются показатели щелочной фосфатазы и ГГТП, появляется спленомегалия. Дальнейшее

развитие болезни идёт по пути формирования билиарного цирроза печени: прогрессируют гипотрофия, анемия, тромбоцитопения, гипопроteinемия и гипоальбуминемия, появляются признаки портальной гипертензии. Средняя продолжительность жизни ребёнка без лечения составляет 8-22 месяца, т.к. развивается печёночная недостаточность либо кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. В случае горизонтальной передачи вируса (постнатального инфицирования) гепатит разворачивается спустя 3-6 недель инкубации, атипично, повышается уровень «печёночных» ферментов, по данным осмотра и УЗИ отмечается гепатолиенальный синдром [3].

Гепатит у новорождённых, ассоциированный с герпесвирусом человека 6-го типа (HHV6-готипа), является вариантом течения генерализованной инфекции, проявляется в виде затяжной желтухи, гепатолиенального синдрома, характеризуется повышением уровня трансаминаз. Течение болезни сопровождается нормохромной анемией и нейтропенией в 70,0% случаев, у каждого третьего ребёнка пальпируются увеличенные заднешейные лимфатические узлы. Вирус выявляют на первом году жизни у больных с гигантоклеточным гепатитом и билиарной атрезией [3].

Врождённый вирусный гепатит В протекает преимущественно в хронической форме. Его диагностируют у 90% детей, родившихся от HBsAg- и HbEAg-положительных матерей, и у 10–30% детей, рождённых HbEAg-отрицательными женщинами [3]. Хронический гепатит В характеризуется непродолжительной иктеричностью кожных покровов и слизистых оболочек, гепатоспленомегалией (оба органа плотной консистенции), умеренно выраженной гиперферментемией, нарушением белковосинтетической функции печени в виде снижения количества общего белка крови, гипергаммаглобулинемией. В дальнейшем отмечают появление «внепечёночных признаков» (телеангиэктазий, пальмарной эритемы и др.). Возможно также возникновение геморрагического синдрома вследствие снижения белковосинтетической функции печени либо дефицита витамина К, развивающегося из-за нарушения процессов всасывания

жирорастворимых витаминов в кишечнике при синдроме холестаза. Острая форма врождённого гепатита В встречается редко и манифестирует обычно в конце 2-го или начале 3-го месяца жизни развёртыванием классических признаков «печёночной желтухи» — иктеричности кожных покровов и слизистых оболочек, увеличения в размерах печени, селезёнки. В редких случаях возможно развитие фульминантной формы заболевания. Исход врождённого гепатита В может быть различным. У 40% детей возможно полное выздоровление, у 15% заболевание быстро прогрессирует и приводит к смерти (при фульминантной форме), 45% детей умирают в дальнейшем вследствие формирования цирроза печени (при хронических формах) [2, 3].

Врождённый вирусный гепатит С, как и врождённый гепатит В, характеризуется преимущественно хроническим течением (развивается в 80% случаев заболевания), протекающим бессимптомно, с формированием фиброза печени 1-й степени в 33% случаев у детей в возрасте до 3 лет. Возможно развитие острого врождённого гепатита С с высоким риском летального исхода. В 17% случаев врождённого гепатита С происходит спонтанная элиминация вируса из крови, тогда как у взрослых этот показатель не превышает 2% в течение 3 лет [2, 3].

Клинические проявления перинатальных гепатитов В и С у детей сходны и характеризуются преимущественно первично-хроническим течением заболевания, отсутствием желтухи, слабой и умеренной выраженностью астено-вегетативного и диспепсического синдромов, высокой частотой сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Развитие фиброза печени медленно-прогрессирующее, цирротические изменения формируются преимущественно в поздние сроки болезни и при вирусном гепатите В + D [7].

Неонатальный гепатит при бактериальных инфекциях бывает, как правило, проявлением неонатального сепсиса, при котором, кроме поражения печени, отмечают патологию других органов и систем в форме пневмонии, энтероколита, менингита, а также признаки полиорганной недостаточности. При этом

доминируют проявления холестаза: развивается гепатомегалия, повышаются в крови показатели прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, 5'-нуклеотидазы, холестерина и β -липопротеинов. Выявление признаков генерализованного инфекционного процесса в сочетании с признаками системного воспалительного ответа (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение содержания С-реактивного белка и прокальцитонина в крови, а также выделение микроорганизмов из крови и других эпитопов) — необходимое условие для диагностики бактериального НГ [2, 3].

Согласно данным исследования 2013 года установлена определенная взаимосвязь между характером течения, исходом и этиологией НГ. Осложненное течение с формированием фиброза печени установлено у 100% детей при НГ с пороками развития гепатобилиарной системы, преимущественно герпетической этиологии. При цитомегаловирусной этиологии фиброз печени сформировался у 33% детей, при неуточненной — у 13%, при смешанной — у 9% детей. Хроническое течение НГ обнаружено у 78% пациентов с врожденным гепатитом С и у 55% детей со смешанной этиологией НГ. Максимальный процент выздоровевших детей выявлен в группе с неуточненной этиологией заболевания (87%). При цитомегаловирусной этиологии выздоровело 67% детей, при смешанной этиологии — 36%, при врожденном гепатите С — 22% [3, 7].

Диагностика

Диагностику НГ следует осуществлять в разных направлениях: в поисках, с одной стороны, инфекционных причин, с другой стороны — неинфекционных, в частности метаболических заболеваний, при которых поражение печени происходит в неонатальном периоде.

Применительно к периоду новорождённости диагностический поиск прежде всего должен начинаться с установления характера гипербилирубинемии (с преобладанием конъюгированной или неконъюгированной фракции билирубина) — наиболее распространённого в этом возрасте признака поражения печени. Причины развития неонатальных гипербилирубинемий разнообразны: при неконъюгированных гипербилирубинемиях это различные гемолитические заболевания, в том числе гемолитическая болезнь новорождённых, желтуха грудного молока, синдром Криглера–Найяра; при конъюгированных — билиарная атрезия, синдром Алажиля, болезнь Кароли, инфекционные и метаболические заболевания. Методы диагностики НГ включают проведение следующих исследований:

- молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция) — для выявления ДНК вирусов (герпесвирусов, вирусов гепатитов В, С и др.) в крови, а также с целью диагностики метаболических заболеваний; в настоящее время полимеразная цепная реакция занимает основное место среди «прямых» методов диагностики инфекционных заболеваний, поскольку позволяет диагностировать острую фазу заболевания, определять продолжительность виремии и эффективность проводимой терапии;

- бактериологических (посев различных биологических жидкостей и выделений больного на специальные среды) — для диагностики бактериальных инфекций, протекающих с поражением печени, в частности при развитии неонатального сепсиса;

- реакции иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа — с целью определения в крови «ранних» антигенов возбудителей различных инфекционных

заболеваний: при вирусном гепатите В — HbEAg, при ЦМВ-инфекции — pp65 и др.; выявление в крови «ранних» антигенов, также как и определение ДНК возбудителя, служит маркёром активности инфекционного процесса, основанием для ранней диагностики и своевременного начала этиотропной терапии;

– серологических (иммуноферментный анализ) — для обнаружения в крови иммуноглобулинов класса М и низкоавидных иммуноглобулинов класса G (антител к вирусам и бактериям); однако необходимо отметить, что результаты серологических исследований при внутриутробных инфекциях могут быть малоинформативными из-за недостаточного синтеза иммуноглобулинов вследствие незрелости иммунной системы новорождённых, особенно у недоношенных;

– биохимического анализа крови — для выявления признаков гепатита (определение в крови активности АЛТ и АСТ, маркёров синдрома холестаза — прямого билирубина, щелочной фос-фатазы, гамма-глутамилтранспептидазы), а также для диагностики метаболических заболеваний: определение в крови содержания железа и ферритина (при подозрении на неонатальный гемохроматоз), α 1-антитрипсина (для выявления недостаточности этого протеина), галактозы и галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (с целью диагностики галактоземии), аргиназы (при на-рушении мочевинообразования) и др.;

– инструментальных методов диагностики: ультразвукового исследования, эластографии печени — для оценки степени выраженности фиброза печени; .

Традиционная УЗ-диагностика (УЗИ) высокоэффективна для выявления анатомических отклонений таких, как киста общего желчного протока, отсутствие желчного пузыря, наличие желчных камней и пр.[3]. Желчный пузырь маленьких размеров или его отсутствие могут указывать на высокую вероятность наличия билиарной атрезии у пациента, но опубликованные данные показывают, что чувствительность метода не превышает 73%. Однако для диагностики билиарной атрезии обнаружение треугольного конуса в виде рубца в области ворот печени является весьма специфичным признаком. При оценке фиброгенеза имеют

значение изменения печёночного кровотока, выявление спленомегалии и признаков портальной гипертензии [3].

Диагностическая чувствительность метода эластометрии (FibroScan) сопоставима с данными морфологического обследования у взрослых пациентов с ХГВ и ХГС, составляет при F3 —89,0%, при ЦП (F4) —96,4% [3].

– пункционной биопсии печени с проведением иммуногистохимического исследования — для оценки сохранности структуры печени, характера течения заболевания (острое или хроническое), наличия или отсутствия фиброза, выявления маркёров микроорганизмов (антигенов и ДНК-вирусов) *in situ*, а также определения избыточного накопления в гепатоцитах различных веществ и соединений (гликогена, железа, меди и др.); данный метод диагностики может иметь решающее значение при проведении дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с клинической картиной гепатита и холестаза [2]. У детей биопсию печени проводят по показаниям и лишь при добровольном согласии родителей либо опекунов, повторную манипуляцию проводят крайне редко ввиду инвазивности процедуры [3].

На различные воздействия печень новорождённых и детей первого года жизни реагирует универсально — образованием гигантских клеток, отражающих повышенную способность гепатоцитов к регенерации. Гигантоклеточная трансформация может быть следствием метаболических нарушений, как при галактоземии, недостаточности α 1-антитрипсина. В других случаях причиной гигантоклеточного гепатита могут стать вирусы гепатита В, кори, герпесвирусы 2-го и 6-го типов, реовирус, цитомегаловирус [3, 10].

В настоящее время у детей изучены морфологические признаки ВГВ. Исследователи отмечают слабовыраженную или умеренную активность, инфильтрацию портальных трактов лимфоцитами и эозинофилами, гигантоклеточную трансформацию и дистрофию гепатоцитов, некротовоспалительный процесс при остром гепатите, умеренный фиброз с дискомплексацией печеночных балок при хроническом гепатите, выраженный ядерный полиморфизм с внутриядерными включениями [3].

При ВГС отмечают преобладание выраженности фиброза печени над воспалительными изменениями [3, 10].

Морфологические изменения печени у детей при ЦМВИ описываются в виде гигантоклеточного метаморфоза, холестаза, умеренной портальной воспалительной инфильтрации и формирующегося фиброза [3]. Специфическая для цитомегаловирусной инфекции гигантоклеточная трансформация эпителия междольковых желчных протоков и гепатоцитов обозначается термином «совиный глаз», определяется спустя 6-8 недель после дебюта заболевания. Клетки подвергаются апоптозу и элиминируются, именно поэтому в гепатобиоптате обнаруживают единичные подобные клетки [3].

Поражения при простом герпесе локализуются в тех же органах, что и при других герпесвирусных инфекциях: головной мозг, легкие, печень, почки, поджелудочная и слюнные железы, кишечник. В печени выявляют картину, характерную для очагового некротического или диффузного гепатита, гигантоклеточный метаморфоз гепатоцитов и купферовских клеток [3]. При микроскопии отмечают гидропическую дистрофию гепатоцитов с внутриядерными включениями, находят очаги экстрамедуллярного кроветворения.

Наиболее изученной чертой микоплазм является размножение их в клетках эпителия, а в гепатоцитах при микоплазмозе обнаруживают дистрофические изменения, в них появляются вакуоли, не содержащие ни зерён гликогена, ни жира [3]. Отмечается дискомплексация печёночных балок, застойное полнокровие и расширение синусоидальных пространств, купферовские клетки подвергаются гиперплазии [3]. В желчных протоках наблюдается застой желчи, вокруг которых происходит лимфогистиоцитарная инфильтрация. Изменения наблюдают также в альвеоцитах, эпителии почечных канальцев, мягких мозговых оболочках.

Лечение

При врожденных гепатитах показана комплексная базисная терапия, дезинтоксикационная терапия, гепатопротекторы, мембраностабилизаторы, желчегонные препараты при холестазах.

Для лечения гепатита В применяются препараты α -рекомбинантного интерферона — IFN-ос (реаферон, лаферон, виферон), имеющие антивирусную, иммуномодулирующую биологическую активность [11].

Противовирусные препараты при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) (ганцикловир, фоскарнет). Иммуноглобулины для в/в введения (цитотект, сандоглобулин, пентаглобин, иммуновенин и др.) [3,11].

Интерфероны (альфа-интерферон, реаферон, роферон, интрон и др.) вводятся в/м в дозе 500 тыс.–2 млн МЕ один раз в день в течение 10-14 дней, затем больной переводится на поддерживающую терапию вифероном-1 в течение 4-6 месяцев [11].

Ацикловир (ациклогуанозин, зовиракс, виролекс) ингибирует ДНК-полимеразу ВПГ I и II типов. Для новорожденных оптимальным является введение препарата внутривенно (в течение часа) в суточной дозе 30 мг/кг, разделенной на три вливания; недоношенным с массой тела меньше, чем 1500 г, – 20 мг/кг на два введения. Продолжительность лечения – 2-3 недели в зависимости от эффекта.

Виферон (содержит α -2-интерферон и антиоксиданты — витамины С и Е) 250 тыс. МЕ/кг 2 раза в сутки в течение 5 дней интаректально) [11].

Этиотропная терапия хламидиоза включает эритромицин в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки в течение 21 дня. Также применяется кларитромицин (клацид). Курс лечения – 7-14 дней. Макропен: до 5 кг – 3,75 мл (3/4 чайной ложки) 2 раза в сутки. Длительность лечения – 7-14 дней. Вильпрафен из расчета 30-50 мг на 1 кг массы тела в сутки в три приема в течение 15 дней [3]. Также может проводиться терапия сумамедом (10 мг/кг в 1–3-е сутки и 5 мг/ кг/сут 4–7 дней). Короткие курсы лечения сумамедом связаны с тем, что препарат сохраняется в бактерицидных концентрациях достаточно долго.

Лечение гепатитов при микоплазмозе принципиально не разработано. Микоплазмы чувствительны к действию макролидов, в частности 15-членному азитромицину и 16-членному спирамицину, которые разрешены к применению в педиатрической практике. Макролиды связываются с 50S-субъединицей рибосом бактериальной клетки, в результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептидации и преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка. Как следствие, прекращается процесс сборки белковой молекулы бактерий. Устойчивость возбудителей к макролидам определяется модификацией мишени их действия под влиянием метилазы либо активным эффлюксом препарата из микробной клетки. Внутриклеточные концентрации макролидов в десятки раз превышают внеклеточные, поэтому они успешно применяются для подавления размножения микроорганизмов с внутриклеточным паразитированием: микоплазм, уреаплазм, хламидий, токсоплазм [3].

Родственная пересадка печени обеспечивает трехлетнее выживание реципиентов в 89% случаев [3]. Ведущее место в структуре осложнений, связанных с реконструкцией и имплантацией донорских фрагментов печени, принадлежит билиарным осложнениям, частота которых достигает 15%. Профилактика и лечение осложнений после операции, связанные с ЦМВИ, ЭБВИ и HHV6-го типа, значительно улучшили показатели выживаемости реципиентов в разные сроки после трансплантации печени [3]. В настоящее время использование лекарственного средства валганцикловир (Вальцит®) позволяет сохранить исходную дозу иммуносупрессивных препаратов, применяемых в современной трансплантологии.

Патогенетическая терапия при холестазах:

При холестатических заболеваниях печени характерно снижение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов вследствие замедления процессов образования и выведения желчи в кишечник. Важной составляющей патогенетической терапии является применение жирорастворимых витаминов А, Е, Д, К в лечебных дозах и минералов Са, Р, Zn. С целью диагностики дефицита и коррекции витаминно-минерального комплекса у детей с патологией печени

регулярно проводится оценка гематологических показателей, как: протромбиновое время, уровень гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов, концентрации витамина Д и пр. Патогенетической основой лечения затяжной желтухи и холестаза являются препараты с содержанием урсодеоксихолевой кислоты (УДХК). Показано, что УДХК подавляет активность ц-АМФ, коэнзима А, экспрессию белка-p53 и проявления фагоцитоза, ингибирует синтазу оксида азота. Холеретическое действие УДХК сопровождается билиарной секрецией бикарбонатов, как продемонстрировано при экспериментальном циррозе печени [3]. Сферой применения УДХК являются не только желчекаменная болезнь и хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) различной этиологии, но также билиарная атрезия, синдром Алажилль, болезнь Кароли, холестаз на фоне полного парентерального питания. Получен положительный эффект при лечении лекарственных поражений печени, имеются данные об антиканцерогенном влиянии препарата при воспалительных заболеваниях кишечника. Доказано также, что УДХК оказывает противовоспалительный, антиапоптотический и антифибротический эффект. В метаанализе 27 клинических исследований УДХК демонстрируется существенное снижение активности ферментов на фоне лечения острого и хронического гепатитов. Опубликованы результаты проспективных исследований у 101 младенца $2,8 \pm 1,7$ месяцев жизни, которым назначали УДХК в суточной дозе 40 мг/кг в течение 48-72 часов с целью проведения дифференциальной диагностики билиарной атрезии и неонатального гепатита. В то же время, в Египте за период 1985-2005 гг. были проанализированы истории болезни 496 младенцев с неонатальными гепатитами и 97 с гипоплазией желчных протоков с целью определения целесообразности назначения препаратов УДХК и нехирургической коррекции холестаза. У 46,5% пациентов с неонатальным гепатитом и 23,9% больных с гипоплазией желчных протоков монотерапия оказалась неуспешной, а 4,1% и 0,8% детей соответственно погибли. Авторы пришли к заключению, что длительная терапия только УДХК не дает достаточного основания для позитивного прогноза при коррекции холестаза, особенно в ситуациях неонатального гепатита. Включение в комплексную терапию

заболеваний, сопровождающихся синдромом холестаза, препаратов УДХК, лечебного питания с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов и жирорастворимых витаминов достоверно чаще способствует купированию тяжести патологических проявлений со стороны гепатобилиарной системы и предупреждает формирование различных осложнений, в частности кровотечений вследствие дефицита витамина К или рахита, как следствие дефицита витамина Д [3].

Лечебное питание при неонатальных гепатитах:

Естественное вскармливание является важным аспектом формирования здоровья и гармоничного развития ребёнка в первый год жизни. Дети, рожденные в группе риска перинатального инфицирования, не могут быть отлучены от грудного кормления, за исключением наличия ВИЧ-статуса у матери. В случае ЦМВ-носительства риск передачи вируса цитомегалии через грудное молоко остается высоким. При обнаружении возбудителя методом ПЦР в молоке матери, в индивидуальном порядке с целью подавления репликации вируса у женщины, рекомендуется провести превентивную терапию ацикловиром в комбинации с вифероном в течение 14-21 дней [3]. При первичной инфекции простого герпеса у матери прекращать вскармливание младенца грудным молоком не имеет смысла, т.к. проникновение вируса в молоко маловероятно, исключение составляют случаи расположения герпетических высыпаний на поверхности молочной железы [3]. Вирусы гепатитов В, С с грудным молоком не передаются, риск заражения сохраняется лишь при наличии глубоких трещин сосков у лактирующей женщины и высокой вероятности «гемофагии» ребёнком [3; 10].

Лечебное питание целесообразно назначать младенцам для обеспечения нормального темпа роста. Дети имеют нарушения белок синтетической функции печени и кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот. На фоне прогрессивно нарастающей функциональной недостаточности печени развиваются гипотрофия, стеаторея, ахолия, геморрагический синдром, отмечается уменьшение уровня белка и фракций факторов свертывания крови. Для повышения энергетической ценности продукта питания, снижения затрат на расщепление белков и усвоения

аминокислот лечебная смесь должна содержать высоко гидролизованные белки и средне-цепочечные триглицериды (СЦТ). Всасывание СЦТ не зависит от содержания желчи в кишечнике, они абсорбируются без участия желчных кислот. Поступая в печень, СЦТ включаются в метаболизм жирных кислот без участия транспортной системы карнитина и способствуют образованию энергии в митохондриях в два раза быстрее, чем триглицериды. Такая позитивная совокупность ингредиентов содержится в смесях Хумана ЛП+СЦТ, Алфаре. Дети, получающие лечебные смеси по жизненным показаниям, хорошо переносят продукт, у больных с врождёнными прогрессирующими заболеваниями гепатобилиарной системы улучшается нутритивный статус [3].

Профилактика

Применение профилактических технологий в современной клинической практике, в частности, превентивная терапия ВИЧ-инфекции, токсоплазма, сифилиса у беременной женщины, пассивно-активная иммунизация новорождённого ребёнка против гепатита В, помогают избежать инфицирования младенцев.

Профилактика гепатита проводится методом пассивно-активной иммунизации в первые часы жизни новорожденного ребёнка, является высокоэффективной и сопровождается снижением заболеваемости острым и хроническим гепатитом В, носительства HBsAg и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Комбинация активной и пассивной иммунизации, предупреждающая заражение ребёнка в 90–95% случаев [3,7]. В то же время, при отсутствии специфической профилактики риск инфицирования детей, родившихся от матерей, имеющих в сыворотке крови поверхностный антиген вируса гепатита В, зависит от активности инфекционного процесса: если женщина серопозитивна по антигену вируса гепатита В, не входящему в состав частиц Дейна (маркёр репликации вируса гепатита В), или в крови определяется дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) вируса гепатита В, то вероятность инфицирования новорождённого составляет 80–90%, если женщина серонегативна по антигену вируса гепатита В либо в крови отсутствует ДНК вируса гепатита В — 10–30% [3,7,10].

Отсутствие вакцины против гепатита С и утверждённого протокола превентивной терапии НС-вирусной инфекции у беременной женщины означает, что профилактика вертикальной передачи вируса в настоящее время не представляется возможной. Низкая вертикальная скорость передачи НС-вируса, длительный инкубационный период болезни, минимализм клинических проявлений инфекции привели к тому, что гепатит С «не замечают» как у будущих матерей, так и у их младенцев [3,10].

Учитывая отсутствие специфической профилактики при вирусном гепатите С и рост инфицированности среди молодых женщин перинатальный путь передачи этой инфекции приобретает в последние годы все большее значение. Среди

наблюдаемых нами больных с перинатальным вирусным гепатитом С большинство детей были инфицированы в последние 10 лет [3].

При гепатите С существует намного более низкая по сравнению с гепатитом В вероятность перинатального инфицирования, которая колеблется от 4 до 7% [3,7]. Однако риск вертикальной передачи гепатита С возрастает в 4–5 раз при одновременном инфицировании беременной вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), что обусловлено более высокой вирусемией (РНК вируса гепатита С) при коинфекции [3]. Риск вертикальной передачи вируса гепатита С увеличивается при уровне вирусной нагрузки более 10^6 копий/мл [3]. Другим фактором риска вертикальной передачи гепатита С бывает длительный безводный период (более 6 ч с момента разрыва плодного пузыря) [3, 10]. Это особенно актуально при многоплодной беременности, о чём свидетельствуют наблюдения более частого инфицирования второго плода при двуплодной беременности, поэтому подобную ситуацию считают основанием для родоразрешения путём кесарева сечения [3]. В случаях же одноплодной беременности способ родоразрешения существенно не влияет на вероятность передачи гепатита С от матери ребёнку [3]. В то же время, у женщин с сочетанием вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции плановое кесарево сечение снижает риск инфицирования ребёнка как вирусом гепатита С, так и ВИЧ [3]. Влияние на риск вертикальной трансмиссии гепатита С таких факторов, как уровень РНК вируса гепатита С и антител к нему в молозиве и грудном молоке, длительность грудного вскармливания, наличие кровотока сосков, изучено недостаточно [3, 17]. Абсолютный запрет на грудное вскармливание действует только в случаях коинфекции вирусом гепатита С и ВИЧ либо вирусом гепатита В и ВИЧ [3]. Вертикальная передача вирусов гепатитов В и С осуществляется преимущественно интранатально, реже внутриутробно. Вертикальная трансмиссия других гепатотропных вирусов (А, D и Е) происходит крайне редко [3]. Кроме того, активно-пассивная профилактика гепатита В у новорождённых эффективно предупреждает развитие гепатита D. Вирус гепатита Е представляет большую

опасность для беременных, приводя к наступлению летального исхода в 15–25% случаев, если инфекция развилась в III триместре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе этиологическая структура врожденных гепатитов различна: чаще преобладают цитомегаловирусные и герпетические гепатиты, но также хламидийные, токсоплазмозные. НВ-вирусные гепатиты встречаются у детей невакцинированных, из группы риска (при отказе вакцинации в родильных домах). Дети с врожденными гепатитами имеют факторы риска пренатального и постнатального происхождения в результате чего формируется группа часто болеющих детей. Клинические проявления врожденных гепатитов зависят от формы и от этиологического фактора. Знание этиологии, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики врожденных гепатитов у детей позволит неонатологам и педиатрам обеспечить необходимое обследование и лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Руководство по перинатологии / Д. О. Иванов, Е. В. Аврелькина, Ю. С. Александрович [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 994-1019
2. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т.2 – 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016
3. Ушакова, Р.А. Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста / Р.А. Ушакова, О.П. Ковтун, Я.Б.Бейкин; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. - Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. — 220с.
4. Герпетические инфекционные гепатиты у новорожденных / Б. Т. Тусупкалиев, А. К. Жумалина, М. И. Жумагалиева [и др.] // Знание. - 2016. - Т. 30, N 1-3. - С. 83-88.
5. Тусупкалиев, Б. Т. Современные аспекты диагностики и лечения неонатальных гепатитов / Б. Т. Тусупкалиев // Медицинский журнал западного Казахстана - 2015. - N 1 (45). - С. 3-6.
6. Рооз Р. Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем./ Р Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. – М.: Мед. лит., 2015. – 592 с.
7. Перинатальные вирусные гепатиты В и С у детей / Л.М. Илунина, С.П. Кокорева, А.В. Макарова [и др.] // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке . - 2015. - Т. 17, N 2. - С. 15-19
8. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 848 с.
9. Перинатальный гепатит С: комплексная оценка факторов риска / Л. Б. Кистенева, С. Г. Чешик, Е. И. Самохвалов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. —2015. —No2. —С. 58-64.
10. Неонатология Т. 2 / под ред. Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннингама, Ф. Г. Эяля; пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук Д. Н. Дегтярева. // – Эл. изд. – М.: Бином. Лаборатория знаний – 2015.

11. Тусупкалиев, Б. Т. Современные аспекты диагностики и лечения неонатальных гепатитов / Б. Т. Тусупкалиев // Медицинский журнал западного Казахстана - 2015. - N 1 (45). - С. 3-6.
12. Ali Q. Down Syndrome with Transient Neonatal Hepatitis / Ali Q, McCallion N.// Ir Med J. - 2019. - N 112 (4).
13. Мамырбаева Л. А. Критерии гепатита при внутриутробных инфекциях у новорожденных Актюбинской области Казахстана / Л. А. Мамырбаева, Г. Д. Жумагалиева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2017. - N 1. - С. 85-92.
14. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т.2 – 6-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016
15. Idiopathic neonatal hepatitis or extrahepatic biliary atresia? The role of liver biopsy / Abdelmoneim EM Kheir, Wisal MA Ahmed, Israa Gaber [et al.] // Sudan J Paediatr. —2016. —Vol. 16, Iss. 1. —P. 58-62.
16. Nedim H. The Changing Spectrum of Neonatal Hepatitis / Hadžić, Nedim*; Verkade, Henkjan J.// Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. —2016. —Vol. 63, Iss. 3. —P. 316-319.