

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ НЕОНАТАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н.А. Ефремова, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина, Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова,  
М.Я. Котив

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,  
Санкт-Петербург

### Features of the course and outcomes of neonatal hepatitis of various etiologies

N.A. Efremova, L.G. Goryacheva, N.V. Rogozina, L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, M.Y. Kotiv  
Research Institute of Children Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

**Резюме.** Проведен анализ клинико-лабораторных данных 50 пациентов с неонатальным гепатитом в динамике с целью определения особенностей течения болезни и ее исхода к 12 месяцам жизни в зависимости от этиологии и первичных клинико-анамнестических данных заболевания. Выявлено преобладание герпетической инфекции в качестве этиологического агента (40,0%), а также парентеральных гепатитов как в виде изолированной HCV-инфекции (26,0%), так и смешанной HCV+ДНК-инфекции. Установлено, что врожденные гепатиты CMV-этиологии протекают более тяжело с выраженным цитоллизом (преимущественно за счет аспаратаминотрансферазы) и холестазом, который в 33,3% случаев сопровождается ахалией и уробилием. У 50,0% пациентов с CMV-гепатитом выявлен фиброз со средним значением эластографии печени 9,9 кПа по шкале METAVIR, тогда как у детей с первично-хроническим гепатитом С и сочетанной HCV+ДНК-вирусной инфекцией фиброз зарегистрирован не был. Несмотря на наличие большого количества современных неинвазивных методик по определению степени фиброза печени, использование их у детей первых месяцев жизни ограничено и не позволяет прогнозировать исход заболевания.

**Ключевые слова:** неонатальный гепатит, холестаза, фиброз печени, эластография, исходы.

### Введение

Неонатальный гепатит — воспалительно-дистрофическое или пролиферативное поражение печени, которое развивается в результате внутриутробной инфекции, метаболических, генетических заболеваний или пороков развития желчевыводящих путей — атрезии (АЖВП) и характеризуется повышенным уровнем конъюгированного билирубина в сыворотке крови в первые 12 месяцев жизни.

К критериям постановки диагноза относятся: возраст до 2–12 месяцев жизни, пролонгированная конъюгационная желтуха, гепато/гепатоспленомегалия, нарушение функции и структуры пе-

**Abstract.** We have performed primary examination of 50 children with neonatal hepatitis. Prevalence of herpes infection as the etiologic agent (40,0%) has been found, as well as parenteral hepatitis, both as an isolated (26,0%) and mixed infections. We conducted a comparative analysis of clinical and laboratory data at initial examination and determined the outcomes of neonatal hepatitis to 12 months of life depending on the etiology. Congenital CMV- etiology hepatitis characterized by more cytolysis, mainly due to aspartate aminotransferase and cholestasis, which is 33,3% of cases combined by acholia and urobiliya. In 50,0% of patients with CMV-hepatitis was detected fibrosis with a mean value of liver elastography 9,9 kPa, which is III degrees of fibrosis METAVIR scale, whereas in children with primary chronic hepatitis C and concomitant HCV + DNA-virus infection fibrosis was not registered. Despite on the large number of modern non-invasive techniques for determining the degree of hepatic fibrosis, the use of its in children during the first months of life is limited and does not allow to predict disease outcome.

**Key words:** neonatal hepatitis, cholestasis, liver fibrosis, elastography, outcomes.

чени [1, 2]. Особенностью НГ является вариабельность клинической картины от бессимптомного течения до тяжелых холестатических форм с развитием фиброза/цирроза печени [3, 4].

Течение и исход НГ определяют наличие фиброза печени и степень его выраженности. «Золотым стандартом» установления фиброза является пункционная биопсия печени (ПБП), которая из-за ряда осложнений и недостатков редко используется в детской практике. Использование биохимических неинвазивных маркеров фиброза, разработанных биотехнологической компанией BioPredictive® (Франция) — FibroTest и ActiTest, при НГ также невозможно в связи с их ограниче-

ниями при холестазах, остром гепатите. Результаты многочисленных исследований по диагностике степени фиброза печени у детей с помощью определения молекулярных соединений, являющихся активаторами фиброгенеза: коллаген IV типа (CIV), PC(III), трансформирующий фактор роста (ТФР-1), гиалуроновая кислота (ГК), матриксные металлопротеиназы (ММП), тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМР), имеют противоречивые данные и позволяют в большинстве случаев диагностировать лишь выраженные степени фиброза [5, 6]. Данные о результатах эластографии у детей раннего возраста в литературе весьма ограничены. Суммарный объём подвергающейся исследованию печёночной ткани методом эластографии печени («Фиброскан», Echosens, Франция) составляет в среднем 6,0 см<sup>3</sup>, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени [6, 7]. Однако, по данным авторов метода, эластография имеет ограничения по массе тела и трудновыполнима у пациентов с массой тела менее 6 кг, что привносит дополнительные сложности при ее выполнении у детей с НГ. Таким образом, использование представленных методов у пациентов с НГ имеет ограничения в применении и требует дальнейшего изучения и совершенствования.

**Цель исследования** — определение особенностей течения НГ и его исхода к 12 месяцам жизни в зависимости от этиологии и первичных клинико-анамнестических данных заболевания.

#### Материалы и методы

На базе НИИДИ обследовано и находилось на диспансерном наблюдении и лечении 50 пациентов с НГ в возрасте от 1,5 до 18 месяцев. У части больных диагноз НГ был установлен сразу после рождения и подтвержден в детских стационарах города, где пациентам проводилась активная этиопатогенетическая и симптоматическая терапия. В работе использовались клинические, биохимические, вирусологические, патоморфологические и инструментальные методы исследования.

Анализ клинико-анамнестических данных основывался на данных акушерского анамнеза матери, массоростовых показателей в момент рождения, учитывались срок родоразрешения, пол, возраст на момент установления диагноза, наличие желтухи, ахолии, уробилии, гепатоспленомегалии и степени ее выраженности, спленомегалии. Биохимическое исследование включало определение уровня: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), билирубина с фракциями, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего белка. Выявление инфекций, входящих в TORCH-

синдром, в т.ч. вирусных гепатитов В и С, проводилось с помощью серодиагностики (аппарат Architect i1000sr (Abbot) и ПЦР-диагностики. С целью повышения верификации диагноза проводилось иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) последствий (15), мазков из ротоглотки (15). Для определения наличия и степени фиброза печени 6 пациентам была выполнена пункционная биопсия печени на базе ДГБ №1, остальным детям — эластография печени (аппарат Fibroscan, «Echosens», Франция) в динамике.

Анализ полученных данных проводился с помощью стандартного пакета программ Statistica 7.0. Достоверность различий между средними значениями оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических методов.

#### Результаты и обсуждение

В этиологической структуре НГ лидирующее место (40,0%) заняла герпетическая инфекция, в т.ч. CMV был выявлен в 30,0%. Изолированная HCV-инфекция зарегистрирована в 26,0% случаев, а в комбинации с другими ДНК-инфекциями — в 12,0%. Неуточненной этиологии осталась у 16,0% детей (рис.1).

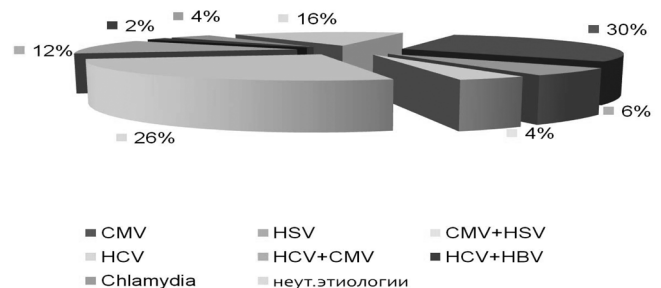


Рис.1. Этиологическая структура НГ

Согласно этиологическому диагнозу, пациенты с НГ были разделены на 3 наиболее многочисленные этиологические группы: группа 1 (CMV) n = 12, группа 2 (CMV в комбинации с HCV или HBV-инфекцией) n = 6, группа 3 (HCV-инфекция) n = 12. Пациенты с АЖВП в дальнейшем исследование не включались во избежание некорректных групп сравнения по тяжести состояния.

Среди детей с НГ CMV-этиологии достоверно больше было мальчиков (табл.1). На момент установления диагноза средний возраст пациентов в 1 группе был значительно меньше, что, несомненно, обусловлено тяжестью поражения, и, как следствие, более ранней верификацией. Анализ антропометрических данных при рождении и срока гестации выявил различия в 1 группе. Так, вес, рост и срок родоразрешения были существенно ниже (p<0,05), а количество случаев неблагоприятного

акушерского анамнеза у матерей (92,0%) и пороков развития у детей (84,0%) – выше по сравнению с остальными группами. Данный факт, вероятно, обусловлен более ранним сроком внутриутробного инфицирования.

Холестатическая форма НГ с пролонгированной желтухой и повышением маркеров холестаза наблюдалась у 91,7% пациентов с НГ CMV-этиологии, причем у 36,0% сохранялась длительная ахолия (обесцвеченный стул) и уробилия (темная моча). Во 2 группе лишь у одного ребенка (16,7%) имела место затяжная желтуха. В 3 группе – данный симптом отсутствовал. Достоверных различий по частоте регистрации гепатомегалии получено не было, однако у пациентов 1 группы регистрировалось более выраженное увеличение печени по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ ) –  $3,1 \pm 0,3$  см. У 75,0% пациентов с CMV-гепатитом была отмечена спленомегалия. Как видно из таблицы 1, лишь у пациентов 1 группы регистрировалась гепатоспленомегалия в сочетании с геморрагическим синдромом, признаками портальной гипертензии и фиброза печени, что и определяло тяжесть текущего гепатита.

Анализ биохимических показателей выявил следующие достоверные изменения: повышение активности печеночных ферментов во 2 группе

детей преимущественно за счет АлАТ, тогда как в 1 группе цитолиз реализовался посредством увеличения уровня АсАТ, что, вероятно, было связано с постгипоксическими и метаболическими нарушениями, как результат недоношенности и функциональной незрелости органов и систем (табл.2). При HCV-инфекции цитолиз был умеренным.

Выраженная гипербилирубинемия за счет прямой фракции в сочетании с холестаазом отмечалась лишь в 1 группе ( $p < 0,05$ ). Концентрация общего белка достоверно различалась среди групп в отличие от уровня сывороточного альбумина, однако средние их показатели не превышали нормальных значений.

Результаты морфологического исследования ребенка с клинически манифестной формой НГ подтвердили наличие высокой активности гепатита (A3) и признаков начального фиброза (F1). То есть, морфологические изменения соответствовали НГ, а методом ИЦХ был подтвержден этиологический диагноз CMV-инфекции. Однако к 12 месяцам жизни у данного пациента наблюдалась регрессия фиброза печени по данным эластографии печени, что показывает сложность прогнозирования исхода у больных с НГ посредством ПБП и подтверждает необходимость поиска новых неинвазивных критериев фиброза печени и исхода НГ.

Таблица 1

**Клинико-анамнестическая характеристика больных неонатальным гепатитом в исследуемых группах (при первичном обследовании)**

| Показатели                                  | Группы больных НГ         |   |                           |
|---|---------------------------|---|---------------------------|
|   | 1 группа<br>CMV<br>n = 12 | 2 группа<br>HCV + CMV, HCV + HBV<br>n = 6 | 3 группа<br>HCV<br>n = 12 |
| Возраст, мес.                               | 1,3±0,4                   | 2,8±0,3*                                  | 3,1±0,4                   |
| Пол, м/ж (абс./%)                           | 7/58,3                    | 2/33,3*                                   | 2/16,7                    |
| Неблагоприятный акушерский анамнез (абс./%) | 11/91,7                   | 2/33,3*                                   | 6/50,0**                  |
| Вес при рождении, гр.                       | 2135,0±11,3               | 2764,0±11,5*                              | 3245,0±7,1**              |
| Рост при рождении, см.                      | 44,3±0,8                  | 47,2±0,8*                                 | 51,0±0,5**                |
| Срок родов, нед.                            | 33,1±0,6                  | 36,8±0,7*                                 | 39,0±0,7**                |
| Геморрагический синдром в анамнезе (абс./%) | 5/41,7                    | 0/0*                                      | 0/0                       |
| Пороки развития внутренних органов (абс./%) | 10/83,3                   | 1/16,7*                                   | 2/16,7                    |
| Желтуха (абс./%)                            | 11/91,7                   | 1/16,7*                                   | 0/0**                     |
| Ахолия (абс./%)                             | 4/33,3                    | 0/0*                                      | 0/0                       |
| Уробилия (абс./%)                           | 4/33,3                    | 0/0*                                      | 0/0                       |
| Гепатомегалия (абс./%)                      | 10/83,3                   | 5/83,3                                    | 9/75,0                    |
| Гепатомегалия, см                           | 3,1±0,3                   | 1,9±0,3*                                  | 1,7±0,3                   |
| Спленомегалия (абс./%)                      | 9/75,0                    | 0/0*                                      | 0/0                       |
| Фиброз печени (абс./%)                      | 6/50,0                    | 0/0*                                      | 0/0                       |
| Эластография печени, кПа                    | 9,9±1,0                   | 4,3±0,4*                                  | 3,8±0,6                   |

\* – p 1 – 2 достоверные отличия ( $p < 0,05$ ); \*\* – p 2 – 3 достоверные отличия ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

## Средние биохимические показатели у детей с неонатальными гепатитами в исследуемых группах (при первичном обследовании)

| Показатели                 | Группы больных НГ       |                                     |                         | Возрастные нормы |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------------|
|                            | 1 группа<br>CMV<br>n=12 | 2 группа<br>HCV+CMV, HCV+HBV<br>n=6 | 3 группа<br>HCV<br>n=12 |                  |
| АлАТ, ед/л                 | 211,0±4,2               | 316,5±8,6*                          | 144,3±3,1**             | 5,0-50,0         |
| АсАТ, ед/л                 | 322,0±5,6               | 273,0±7,6*                          | 124,0±1,8**             | 5,0-50,0         |
| Общий билирубин, мкмоль/л  | 231,8±3,6               | 9,2±0,8*                            | 5,7±0,6                 | 8,5-20,0         |
| Прямой билирубин, мкмоль/л | 159,0±3,2               | 1,9±0,6*                            | 2,3±0,5**               | 2,1-5,0          |
| Щелочная фосфатаза, ед/л   | 848,3±6,4               | 139,0±6,9*                          | 169,8±7,4**             | до 200,0         |
| γ-ГТП, ед/л                | 497,9±5,8               | 29,8±3,4*                           | 20,7±1,6**              | до 204,0         |
| Общий белок, г/л           | 58,5±0,8                | 64,6±1,8*                           | 69,6±1,4**              | 47-65            |
| Альбумины, %               | 55,6±1,4                | 54,2±0,9                            | 55,3±0,7                | 49-70            |

\* – p 1–2 достоверные отличия (p<0,05); \*\* – p 2–3 достоверные отличия (p<0,05).

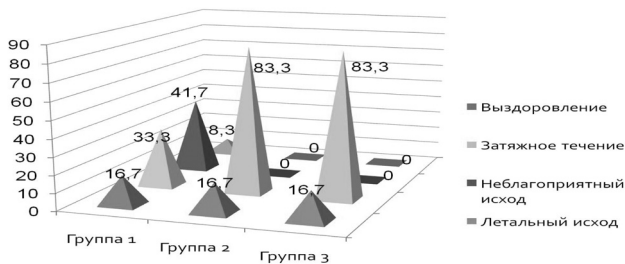


Рис. 2. Исходы НГ различной этиологии к 12 месяцам жизни

Остальным пациентам была выполнена эластография печени. Течение HCV-инфекции, а также HCV в комбинации с CMV (ДНК-вирусной) инфекцией характеризовались отсутствием фибротических изменений печеночной ткани. Исследования, проведенные ранее, показали, что у детей старшего возраста течение микст-гепатита может быть легче, чем моногепатита за счет интерференции вирусов [8]. При изолированном течении CMV-гепатита – фиброз печени наблюдался у каждого второго ребенка, при этом среднее значение эластографии печени составило –  $9,9 \pm 1,0$  кПа (табл. 1), что соответствует выраженному фиброзу (F3) по шкале METAVIR. Из 6 пациентов с НГ CMV-этиологии, у 50,0% был зарегистрирован минимальный и умеренный фиброз (F1-2), у 17,0% – выраженный фиброз (F3) и у 33,0% – цирроз печени (F4). Процент выздоровевших к году жизни не различался и составил во всех группах – 16,7%. Число пациентов с затяжным течением, характеризовавшимся длительным цитолизом и гепатомегалией, во 2 и 3 группах было равно – 83,3%, тогда

как в 1 группе превалировал неблагоприятный исход (41,7%) и 1 пациент погиб от полиорганной недостаточности в возрасте 11 месяцев.

### Выводы

1. У 84,0% детей с HCV-инфекцией гепатит приобретал первично-хроническое течение, без признаков фиброза печени к 12 месяцам жизни.

2. Сочетанное течение HCV с ДНК-вирусной инфекцией по тяжести и исходам не отличались от изолированного течения гепатита С, однако характеризовались более выраженным цитолизом.

3. НГ CMV-этиологии протекали более тяжело в виде холестатического гепатита с формированием выраженного фиброза в исходе у 25,0% детей.

4. Разработка неинвазивных маркеров фиброза печени с попыткой прогнозирования течения и исхода НГ является приоритетным направлением в детской гепатологии.

### Литература

1. Yan, D. Alterations of biliary biochemical constituents and cytokines in infantile hepatitis syndrome / D. Yan [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – № 12(43). – P. 7038–7041.
2. Li, Z.X. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome / Z.X.Li [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2006. – № 12(44). – P. 7155–7160.
3. Басараба, Н.М. Врожденный гепатит: современные подходы к диагностике и пути профилактики / Н.М. Басараба // Перинатология и педиатрия – 2009. – № 4(40). – С. 79–83.
4. Каганов, Б.С. Детская гепатология / Б.С. Каганов. – М.: Издательство «Династия», 2009. – С. 440–451.
5. Сурков, А.Н. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени / А.Н. Сурков [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – №2. – С. 31–34.

6. Чуелов, С.Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / С.Б. Чуелов. — М., 2009.

7. Bravo, A.A. Liver biopsy / A.A. Bravo // J. Med. — 2001, 344:495 — 500.

8. Горячева, Л.Г. Диагностика различных форм HCV — инфекции у детей / Л.Г. Горячева, И.В. Шилова, А.Л. Мукомолова // Гепатит В, С и D — проблемы диагностики, лечения и профилактики : тезисы докладов V научно-практической конференции. — М., 2003. — С. 65 — 66.

---

*Авторский коллектив:*

*Ефремова Наталья Александровна* — м.н.с. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Горячева Лариса Георгиевна* — д.м.н., вед.н.с., руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Рогозина Наталья Васильевна* — к.м.н., ст.н.с. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

*Алексеева Лидия Аркадьевна* — д.б.н., вед.н.с., руководитель отдела клинической лабораторной диагностики ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru;

*Бессонова Татьяна Валерьевна* — к.м.н., научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru;

*Котив Мария Ярославовна* — врач ультразвуковой диагностики отдела функциональных и лучевых методов исследования ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-38-23, e-mail: nauka@niidi.ru.