

# КРИТЕРИИ ГЕПАТИТА ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ КАЗАХСТАНА

## HEPATITIS CRITERIA FOR INTRAUTERINE INFECTIONS IN NEWBORNS AKTOBE REGION OF KAZAKHSTAN

**M. Mamyrbayeva  
G. Zhumagaliyeva**

**Abstract.** Retrospective analysis of medical records 1544 patients surveyed 938 sera of patients newborns for markers of intrauterine infection. Intrauterine infectious viral hepatitis among newborns occur with a frequency of 1.15 and 2.2%. The incidence rate of hepatitis per 1000 babies: 13,5–21,9–11,5. Promontorium 728 baby with hepatitis, ranging in age from 1 month to 1 year in 2012–2014 Dominated by cytomegalovirus infection (97.3 percent). Signs of impaired excretory function of the hepatobiliary system detected during the first week of life. Cholestasis is a major cause of liver fibrosis. Patients with the neonatal period clinical and laboratory markers of prolonged jaundice, there is a risk of development of liver fibrosis.

**Keywords:** intrauterine infection, neonatal hepatitis, cytomegalovirus, herpes simplex virus

**Мамырбаева Марзья Абдрамановна**

К.м.н., доцент, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени

Марата Оспанова, [mamyrbayeva\\_ta@mail.ru](mailto:mamyrbayeva_ta@mail.ru)

**Жумагалиева Галина Даутовна**

К.м.н., доцент, Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени

Марата Оспанова

**Аннотация.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 1544 пациентов, обследовано 938 сывороток крови больных новорожденных на маркеры внутриутробных инфекций. Внутриутробные инфекционные вирусные гепатиты среди новорожденных встречаются с частотой 1,15–2,2%. Показатель заболеваемости гепатитами на 1000 младенцев: 13,5–21,9–11,5. Промониторировано 728 младенца с гепатитами, в возрасте от 1 месяца до 1 года в 2012–2014 гг. Доминирует цитомегаловирусная инфекция (97,3%). Признаки нарушения экскреторной функции гепатобилиарной системы выявляются в течение первой недели жизни. Холестаз является основной причиной фиброза печени. У больных, имеющих в периоде новорожденности клинико-лабораторные маркеры затяжной желтухи, есть риск развития фиброза печени.

**Ключевые слова:** внутриутробные инфекции, неонатальный гепатит, цитомегаловирус, вирус простого герпеса.

## Введение

Эпидемический процесс вирусных инфекционных гепатитов на современном этапе характеризуется превалированием перинатального инфицирования из-за роста инфицированности женщин детородного возраста широко распространенных герпесвирусов, а также возможности (4–10%) перинатального заражения от матери к младенцу [1,2]. Поражение печени при врожденных инфекциях отмечены у 40–63,3% и желудочно-кишечного тракта — у 48% детей [3,4]. У детей без клинических симптомов есть большая вероятность развития серьезных осложнений вплоть до церебральных параличей, задержки психофизического развития с сенсорными нарушениями, т.е. приводят к резкому снижению качества жизни ребенка [5,6].

Отсутствие специфических клинических признаков, особенности иммунного ответа у детей 1-го года жизни затрудняют распознавание как момента инфицирования, так и хронизации врожденных инфекций, сопровождающихся поражением печени. Полиморфизм вариантов клинического течения гепатитов (от безжелтушных до холестатического с циррозом печени), различная

продолжительность болезни диктуют необходимость ранней диагностики. А своевременная адекватная коррекция затрудняется на амбулаторном этапе [7]. Учитывая недостаточную информацию о клинике печеночной формы внутриутробных инфекций у новорожденных детей, целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных критериев внутриутробных вирусных гепатитов у новорожденных, вызванных моно — и микст ЦМВИ.

Внутриутробные инфекции составляют одну треть перинатальной смертности и распространенность ее составляет от 1:3000 до 1:100. 63% детей с внутриутробным инфицированием рождаются без признаков инфицирования, 24% — с сомнительными признаками инфекции и только 13% — с клиническими проявлениями [8]. Микроорганизмы усугубляют состояние функционально незрелой печени у новорожденных и способствуют развитию гепатита с недостаточностью [9]. ЦМВИ может привести к развитию легкой формы неонатальной печеночной недостаточности, также к формированию фиброза печени или портальной гипертензии и редко к циррозу с хроническим холестазом. Поражение печени выявляют у 40–63% новорожденных детей, инфици-

Таблица 1. Заболеваемость инфекционными вирусными гепатитами по г. Актобе

Категории детей	2012 год	2013 год	2014 год
Количество детей до 1 года	8563	8352	9054
Количество детей с инфекционными вирусными гепатитами	116	183	104
%	1,35	2,2	1,15
Показатель на 1000	13,5	21,9	11,5

цированных ЦМВИ [10] и при герпетической инфекции [11]. Раннее проявление врожденного гепатита, вызванного CMV у новорожденных, нередко бывает затруднено, вследствие отсутствия четкой и ясной клинической картины и с умеренным явлением цитолиза в раннем неонатальном периоде, который в большинстве случаев не диагностируется своевременно и в дальнейшем приводит к тяжелым негативным последствиям.

Поражение печени при врожденных инфекциях отмечены у 40–63,3% и желудочно-кишечного тракта — у 48% детей [12]. ЦМВ-гепатит в структуре острых желтушных гепатитов вирусной этиологии составляет 1% [13]. Интенсивно изучаются внутриутробные и приобретенные вирусные гепатиты, обусловленные цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейн-Барр, вирусом простого герпеса (ВПГ) I, II, VI типов [14,15]. Полиморфизм вариантов клинического течения гепатитов (от безжелтушных до холестатического), различная продолжительность болезни диктуют необходимость ранней диагностики и как можно ранней терапии.

### Материалы и методы

С целью этиологической верификации внутриутробных инфекций проведено обследование 938 сывороток крови больных детей в возрасте от 3-х дней до 12 месяцев жизни, находившихся на стационарном лечении в городской и областной детских клинических больниц г. Актобе 2013–2015 гг. Антитела IgM и IgG к антигенам ЦМВ, ВПГ, токсоплазма, хламидиоза определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) «BioRad» с реагентами «Вектор-Бест», (Россия). Параллельно, при необходимости, определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК ЦМВ в различных биосубстратах (кровь, моча). Инфекционные вирусные гепатиты выставлены на основании анамнестических, клинических данных и результатов лабораторного обследования.

Нами мониторировано 432 младенца с гепатитами, находившихся на стационарном лечении в детских больницах г. Актобе, в последующем амбулаторно в возрасте от 1 месяца до 1 года в 2012–2014 гг. Исследования проводили в лицензированной клинико-диагностической лаборатории «ОЛИМП» (лицензии № 30, ЛП00545ДМ, серии 0007678 от 11 марта 2008 г., прошел международную

аккредитацию ISO 15189:2012). Клинико-лабораторные показатели поражения печени оценивали по желтухе с охватом зон по Крамеру, размерам печени и селезенки. Содержание общего билирубина с фракциями, активность печеночно-клеточных ферментов определяли анализатором Cobas 6000 с использованием реагентов фирмы «Roche С6000» (Швейцария). Группой сравнения служили 240 пациентов с неонатальной желтухой. Мониторинг биохимических показателей проводился в возрастные периоды 5–7, 14–20, 30–45 — й день жизни и далее с частотой 2 недели до — 4,5 мес. Статистическую обработку проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica 7.0.

Дискуссия и результаты. Изучение медицинской документации поликлиник г. Актобе показало, частота неонатальной желтухи среди новорожденных г. Актобе составляет в разные годы различно без выявления тенденций в пределах 4,9–7,5% (показатель на 1000 детей первого года жизни 48,7–75,5). Дальнейшее обследование их методом ИФА и ПЦР обнаружило персистенцию вирусов в периферической крови. Внутриутробные инфекционные вирусные гепатиты среди новорожденных встречаются с частотой 1,15–2,2%, что согласуется с литературными данными [16]. А показатель заболеваемости гепатитами на 1000 младенцев разнонаправлено: 13,5–21,9–11,5 (таблица 1)

Внутриутробный гепатит был вызван ЦМВ в виде моно-инфекции — у 464 (63,7%), ко-инфекции, обусловленной ассоциацией ЦМВ+ВПГ, — у 264 (36,3%) пациентов. Анализ клинико-лабораторных критериев проведен в зависимости от этиологии: ЦМВИ — 1 группа, микст ЦМВ+ВПГ — 2 группа, а также гестационного возраста: А группа — недоношенные (ниже 38 нед гестации) с ЦМВИ; Б -доношенные (38 недель гестации и выше).

В 1А группе — 112 недоношенных с врожденным ЦМВ-гепатитом, во 2А — 128 недоношенных с микст-инфекцией ЦМВ+ВПГ. Гестационный срок был одинаков в обеих группах: 1А 34,5±0,43; 2А — 34,38±0,52 недель беременности. Масса тела при рождении в 1А составила: 2342,0±100,1г; во 2А — 2309,0± 125,9г; длина тела в 1А — 46,25±0,82 см; во 2А — 44,43±1,18 см. Индекс массы тела низкий в 100% в обеих группах: 1А –10,75±0,24; 2А — 11,55±0,24, аналогично как в категории детей с не-

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у детей с врожденным гепатитом в зависимости от возраста

Показатели		Общий билирубин (ОБ) ммоль/л	Прямой билирубин (ПБ) ммоль/л	ПБ% от ОБ	Гамма-глутамин-транспептидаза (ГГТП) Ед/л	Щелочная фосфатаза (ЩФ) Ед/л	АЛТ Ед/л	АСТ Ед/л
нормы		3,4–20,7	0,83–3,4	<15–20%	До 203,00	До 462,0	До 57,0	До 89,0
5–7 дней	M±m	258,3±72	18,9±8,2	7	634±109	385±183	28,5±18	39,8±29,1
14–20 дней	M±m	267,3±38	25,0±12,4	9	574,3±94	535±119,1	69,4±6,2	55,4±15,2
1–1,5 мес	M±m	142,5±44	46,7±10,4	33	478,3±80,2	489,3±25,6	59,3±6	102,6±13,2
2–2,5 мес	M±m	89,3±12	45,0±4,6	50	470,8±78,6	318,3±66,9	77,9±4,7	127,1±7,2
2,5–3 мес	M±m	80,9±7,4	50,5±13,8	63	247,3±30,7	546±124,7	105±6,7	106,4±10,6
3–3,5 мес	M±m	82,2±15	39,9±5,5	50	140,6±41	5046±164,7	96±19,1	190,5±41,1
4–4,5 мес	M±m	72,3±6	34,6±7,2	49	117,2±16	574±194,3	85±11,3	141,7±18,7

онатальной желтухой. Из клиничко-anamнестический данных рожениц стало известно, что большинство женщин во время беременности перенесли острую респираторно-вирусную инфекцию и инфекционно — воспалительные заболевания органов мочевого выделения. У 90% отмечалась патология органов кроветворения за счет железодефицитной анемии 1–2 степени тяжести. Развитие гестозов с угрозой прерывания беременности в 10%.

При рождении в обеих исследуемых группах было значительное количество недоношенных с тяжелым состоянием, чем в группах сравнения и доношенных с моно — и микст ЦМВИ. Состояние оценивалось в 1А группе как тяжелое в 67,8% (76; P1–2<0,001), очень тяжелое в 7,1% (8; P1–2<0,001), крайне тяжелое в 14,3% случаев (16; P1–2<0,001) в отличие от групп сравнения (42,30%) и доношенных (1Б — P1–2<0,001). Во 2А группе недоношенных состояние было оценено как тяжелое в 34,4% (P1–2<0,001; P3–4<0,001), очень тяжелое в 21,85% (P1–2<0,001; P3–4<0,001) и крайне тяжелое в 9,37случаях (P1–2<0,001; P3–4<0,001).

Клинические проявления поражения ЦНС характеризовались выраженностью у основной части недоношенных. Они проявлялись в 1А группе в виде рвоты в 19–21,4% (P1–2<0,001), повышения тонуса мышц в 57,14% (64; P1–2<0,001), что достоверно выше, чем в группах сравнения (24–23,0%) и 1Б (72; P3–4<0,001). В то время как при гепатите, обусловленном ЦМВ+ВПГ, отмечалось снижение мышечного тонуса у большей части пациентов (65,6%, P1–2<0,001; P3–4<0,001), чем при моноинфекции — 42,85% (P1–2<0,001). В 1А группе гипертонус мышц сопровождался тремором подбородка в 57,14% (P1–2<0,001; P3–4<0,001), присоединялся к тремору подбородку тремор пальцев рук и ног в 21,42% (24; P1–2<0,05), что достоверно выше, чем в группе неонатальных желтух (11,53%). Во 2А группе тремор подбородка наблюдали у 40,6% (52; P1–2<0,001; P3–4<0,001), тремор подбородка, пальцев рук и ног — у 59,37% больных (76;

P1–2<0,001; P3–4<0,05). Тонические судороги в 2 раза чаще отмечались во 2А группе (12; P<0,001), тогда как в 1А группе зафиксировано только 4 случая. Физиологические рефлексы вызывались у 53,12%, но быстро угасали у 40,62% (52±4,34, P<0,05) в 1А группе. И, наоборот, они были угнетенными у младенцев 2А группы (46,9%, P1–2<0,05) и быстро угасали в 40,6% случаев.

Подкожно-жировая клетчатка у недоношенных детей независимо от этиологии была слабо и умеренно развита в сравнении с группой сравнения и доношенными детьми с врожденным моно — и микст-гепатитом (P1–2<0,001; P3–4<0,001) и сопровождалась пастозностью у 8 больных в 1А группе.

Живот, в основном, был вздутым в обеих группах в 64,3% и 75% соответственно. При этом венозная сеть на коже живота выявляли у всех недоношенных с ЦМВ-гепатитом и у большей части с микст-ЦМВ+ВПГ 84,4%. Желтушный синдром проявлялся во всех группах больных на вторые-третьи сутки жизни. По сроку появления, охвата зон по Крамеру, длительности желтухи наблюдаемые группы существенно не отличались между собой, лишь в группы детей 1А она была продолжительнее (P1–2<0,05), чем у остальных. Гепатомегалию чаще фиксировали в группе больных с микст-ЦМВИ-гепатитом (P1–2<0,05) и в сочетании со спленомегалией. Данный синдром в 1А группе встречался реже (32,1%), из них только увеличение печени — в 25%, селезенки — в 7,14% (P1–2<0,001). Размеры печени практически не отличались у пациентов во всех обследованных группах. Геморрагический синдром наблюдался в виде кровотечения у четверти 2А группы, геморрагической сыпи в 9,4% случаях (P1–2<0,05). В 1А группе геморрагические проявления встречались реже: сыпь — у 7,1%, кровотечение — у 10,7% пациентов. Со стороны сердца отмечали преимущественно приглушенность тонов. Анализ биохимических показателей выявил следующие достоверные изменения (таблица 2).

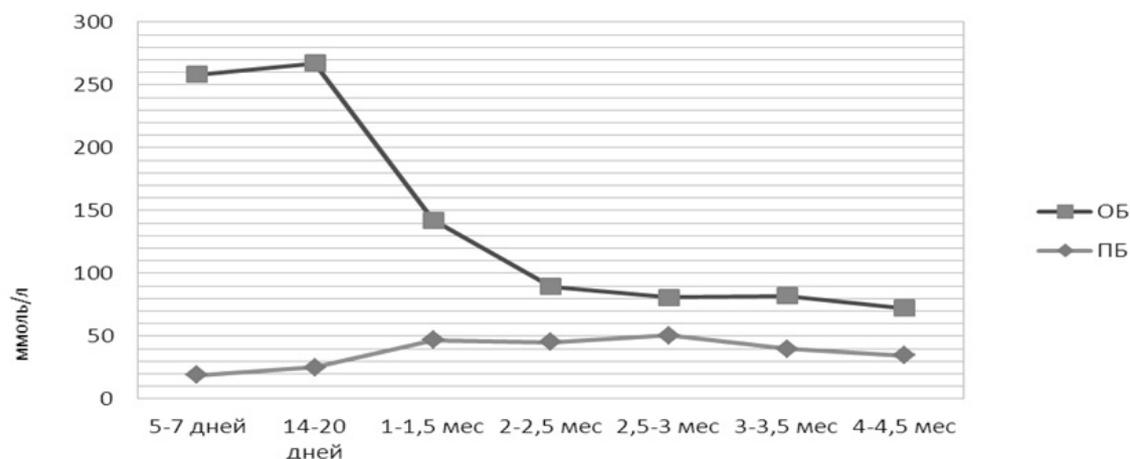


Рисунок 1. Динамика ОБ и ПБ в сыворотке крови у новорожденных с врожденным гепатитом.

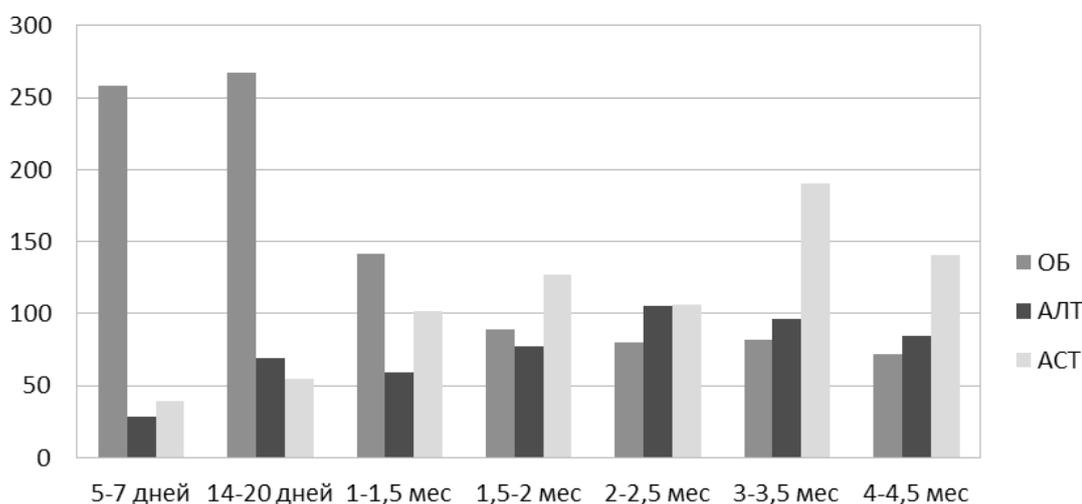


Рисунок 2. Динамика показателей ОБ, АЛТ и АСТ в зависимости от возраста.

У всех новорожденных к моменту рождения отмечается высокий уровень общего и прямого билирубина (рисунок 1). Уровень общего билирубина у детей в возрасте 5–7 и 14–20 дней был достоверно более высоким по сравнению с другими возрастными группами ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем процент прямого билирубина постепенно повышался, наряду со снижением общего билирубина. Также уровень прямого билирубина статистически достоверно был выше в группах с возрастом 1–1,5; 2–2,5 и 2,5–3 месяца по сравнению с оставшимися группами ( $p < 0,05$ ).

Процент прямого билирубина по отношению к общему превысил 15–20%, начиная с 1–1,5 месяцев, достигая максимума в возрасте 2,5–3 месяцев (рисунок 1). Выраженная гипербилирубинемия за счет прямой фракции, превышающая 15–20% у исследуемых больных с врожденным гепатитом, и имеющая тенденцию к нарастанию к 4–4,5 месяцев свидетельствует о нарастании холестаза [17].

Характерным признаком цитолитического синдрома является повышение уровня индикаторных ферментов — АЛТ и АСТ (рисунок 2). Эти ферменты продуцируются гепатоцитами и используются для определения оценки тяжести повреждения печени. Диагностическую ценность наравне с повышением активности АЛТ и АСТ имеет значение и их локализация в гепатоците. АЛТ является цитоплазматическим ферментом, поэтому повышение его активности говорит о повреждении цитоплазматических мембран печени. АСТ относится к митохондриально-цитоплазматическим ферментам, с преобладанием в митохондриях. Поэтому повышение его активности говорит о более глубоком поражении печени.

Характерным признаком цитолитического синдрома является повышение уровня индикаторных ферментов — АЛТ и АСТ (рисунок 3). Эти ферменты продуцируются гепатоцитами и используются для определения

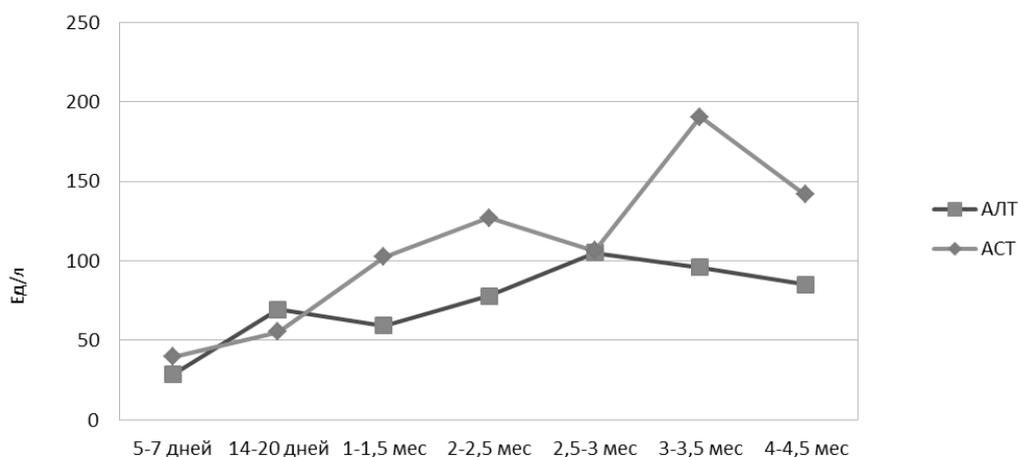


Рисунок 3. Динамика показателей ферментов печени АЛТ, АСТ при врожденном гепатите.

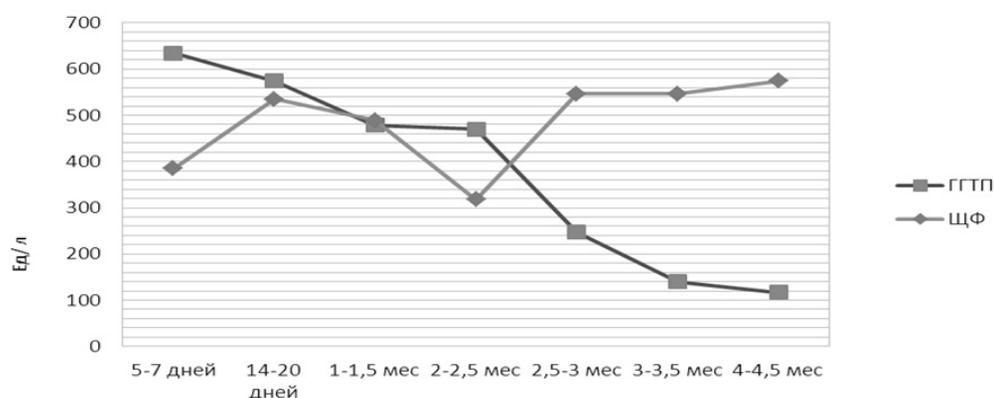


Рисунок 4. Динамика  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови новорожденных с врожденным гепатитом

оценки тяжести повреждения печени. Диагностическую ценность наравне с повышением активности АЛТ и АСТ имеет значение и их локализация в гепатоците. АЛТ является цитоплазматическим ферментом, поэтому повышение его активности говорит о повреждении цитоплазматических мембран печени. АСТ относится к митохондриально-цитоплазматическим ферментам, с преобладанием в митохондриях. Поэтому повышение его активности говорит о более глубоком поражении печени. Активность АЛТ у детей в возрасте 5–7 и 14–20 дней достоверно низкая, чем у детей в остальных возрастных группах ( $p < 0,05$ ), начинает достоверно повышаться с 1–1,5 месяцев ( $p < 0,05$ ), и достигает максимальных значений к трем, 4–4,5 месяцам жизни. Показатели АСТ всегда преобладали над показателями АЛТ (рисунок 3). Однако, показатели АСТ низкие в возрасте 5–7 и 14–20 дней ( $p < 0,05$ ), начинают достоверно повышаться с 1–1,5 месячного возраста, достигая максимальных цифр в 3,5–4,5 месяцев жизни. Значительное превышение АСТ над показателями АЛТ говорит

о более глубоком поражении печени у обследуемых детей. Отмечается нарастание уровня трансаминаз, особенно АСТ к 4–4,5 месяцам, что указывает на сохранение и прогрессирование патологического процесса в гепатоцитах (рисунок 3).

Холестатический синдром внутривисочного холестаза характеризуется нарушением оттока желчи из печени. В результате увеличения объема гепатоцитов происходит сдавление ими желчных протоков и нарушение дренажной функции. Повышение в крови активности ЩФ и ГГТП — наиболее достоверные маркеры синдрома внутривисочного холестаза. Так как эти ферменты расположены рядом с друг другом в мембране эпителия желчевыводящих протоков, при повреждении мембран их активность в крови поднимается в равной степени. У обследуемых детей с врожденным гепатитом, на первой неделе жизни наблюдался достоверно высокий уровень ГГТП у детей в возрасте 5–7 и 14–20 дней ( $p < 0,05$ ), который постепенно снижался до нормальных показате-

лей к 3–3,5 месяцу. Отмечались значительные колебания ЩФ (таблица 1, рисунок 4).

Так же к возникновению холестатического синдрома может привести отторгающиеся цитомегалические клетки, заполняющие просвет желчных протоков тем самым приводя к нарушению вязкости и реологических свойств желчи, а именно к замедлению тока и сладжу желчи, приводя к внутрипеченочному холестазу. ГГТП располагается и в мембранах гепатоцитов вблизи билиарного полюса, поэтому повышение активности ГГТП также является признаком цитолиза. При острых гепатитах ГГТП повышается раньше, чем активность трансаминаз. Самый чувствительный показатель холестатического синдрома печени является ГГТП, чем АСТ, АЛТ и ЩФ.

В наших исследованиях у детей с гепатитом количество ГГТП достоверно ( $p = 0,05$ ) начинает увеличиваться с 5–7 дней жизни при нормальной ЩФ, т.е. раньше, чем количество щелочной фосфатазы. Активность ГГТП у новорожденных в 1–1,5 и 2–2,5 месяца достоверно ниже, чем в 5–7 и 14–20 дней и достоверно выше чем в 2,5–3 и 3–3,5 месяца ( $p < 0,05$ ). Изначально высокий уровень ГГТП может быть связан с травмой гепатоцитов и желчных протоков печени. Снижение его уровня предполагает устранение причины холестаза. Остающийся высоким уровень ЩФ может быть связан с заболеваниями костной системы у детей (рахит), так как ЩФ участвует в обмене фосфорной кислоты в организме. Холестаз является основной причиной цирроза, особенно при заболеваниях печени у детей.

Таким образом, признаки нарушения экскреторной функции гепатобилиарной системы при внутриутробном гепатите выявлены в течение первой недели жизни, и холестаз является основной причиной формирования фиброза печени. От активности патологического процесса и формирования фиброза зависит переход острой формы в хроническую, терапия которой трудно корректируется.

Были выявлены клиничко-лабораторные маркеры тяжелой желтухи, имеющие в периоде новорожденности:

- ◆ выраженную гипербилирубинемия за счет прямой фракции, превышающую 15–20%, с тенденцией к нарастанию, при нормальном уровне общего билирубина;
- ◆ высокий уровень ГГТП с первой недели жизни при нормальном показателе ЩФ;
- ◆ нарастание синдрома цитолиза (повышение активности АЛТ и АСТ) с преобладанием АСТ — совпадали с результатами чаще высокого и умеренного риска фиброза, т.е. эти маркеры косвенно свидетельствуют о риске развития фиброза печени.

Результаты исследования согласуются с литературными данными, что исходы инфицирования ЦМВ могут быть различными: от бессимптомной формы с адекватным иммунным ответом на внедрение вируса или формирования персистирующей инфекции до тяжелых генерализованных форм и смерти. Это связано с различными механизмами повреждения гепатоцитов при врожденном гепатите: от прямого действия вируса на печень — вирусного цитолиза, до опосредованного действия через иммунную систему и смешанной формы [18]. Исход врожденного острого цитомегаловирусного гепатита у наших больных был различным [19]. Полное выздоровление наблюдалось в 83,4% детей первого года жизни при своевременной терапии нецитотоксом. В случаях саногенеза на фоне отсутствия клинических проявлений возможны длительные биохимические отклонения в виде холестаза в 1,24%, цитолиза в 5,46% и гипербилирубинемии прямой фракции до 2–5 месяцев в 2,98% случаев. Фиброз и цирроз печени развивался постепенно в 0,99%, так и прогрессивно с летальным исходом в 1,98% пациентов. Геморрагический синдром явился причиной смерти в 3,97% больных.

Вместе с тем признавая, что ЦМВ является гепатотропным агентом, традиционно считается, что этот вирус, в первую очередь, поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита и пороками развития желчных протоков [20,21].

Тяжелое поражение печени с развитием холестатической желтухи и формированием фиброза печени встречается с частотой 1:2500 до 1:10000 родов [22]. Наблюдается значительная вариабельность клинического течения врожденного гепатита от бессимптомной формы до тяжелых холестатических форм с развитием фиброза и цирроза печени. Течение неонатальных гепатитов ЦМВ-этиологии бывает «более тяжелым и проявляется длительной холестатической желтухой в 91,7% с развитием ахолии и уробилии у каждого третьего ребенка, гепато-, спленомегалией, формированием выраженного фиброза у 50,0% детей. В то время как у пациентов с HCV-инфекцией и HCV в сочетании с ДНК-инфекцией (CMV, HBV), фиброз печени зарегистрирован не был» [23]. То есть в течении цитомегаловирусного гепатита патологические морфологические изменения быстро прогрессируют по сравнению с вирусными гепатитами С и В, традиционно считающимися медленными инфекциями с постепенным переходом в хроническую форму, впоследствии с исходом цирроза печени.

## Заключение

Следует отметить, что диагнозами направившей организации при поступлении были не внутриутробная инфекция, а конъюгационная и/или неонатальная

желтуха. Под диагнозом «неонатальная желтуха» от поликлиник г. Актобе в 2010 году направлены 199 (5,6% от общего числа родившихся новорожденных, территориально прикрепленных), 2011 г.— 304 (8,1%), 2012 г.— 407 (9,8%), 2013 г.— 433 (9,8%) новорожденных. Число госпитализаций новорожденных с диагнозом «неонатальная желтуха» и младенцев старше 1 месяца жизни с диагнозом «конъюгационная желтуха» увеличилось. Из их числа в 2011 г. 5,59% находилось на стационарном лечении с окончательным подтвержденным диагнозом «фетальный гепатит» — 5,59%, в 2012 г.— 1,47%. Только в областной клинической больнице ежегодно количество больных с инфекционными вирусными гепатитами составляет от 4% до 4,8% от общего числа пролеченных. Это свидетельствует о противоречивых тенденциях распространенности поражения печени. И в связи с непредсказуемыми течениями неонатальной желтухи врачи амбулаторного звена согласно стратегии интегрированного ведения болезней детского возраста при выявлении «тяжелой желтухи» сразу направляют новорожденного в стационар.

Повреждение печени у новорожденных при внутриутробных инфекциях сопровождается нарушением ее функции, которые могут привести к фиброзу и циррозу. Гепатоцеллюлярное и холестатическое поражение печени приводит к повышению уровня билирубина в сыворотке крови. Выраженная гипербилирубинемия за счет прямой фракции, превышающая 15–20% у исследуемых больных с гепатитом, и имеющая тенденцию к нарастанию к 4–4,5 месяцев свидетельствует о нарастании холестаза [11].

Активность сывороточных трансаминаз использовалась как ориентировочный критерий степени активности хронического гепатита. Возрастание активности АлАТ и АсАТ в 1,5–2 раза выше нормы расценивалось как минимальная активность гепатита, в 2–5 раз — как низкая, в 5–10 раз как умеренная и — более 10 раз как выраженная активность патологического процесса [24].

У наших исследуемых детей отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение активности ферментов, начиная с 1,5 месяцев жизни, с преобладанием уровня АСТ над АЛТ на фоне общей тенденции нормализации уровня общего билирубина. Соотношение АСТ/АЛТ увеличивается и становится больше, чем 1, начиная с 1–1,5 месяцев жизни до 4–4,5 месяцев, что указывает на прогрессирование фиброза. Холестаз является основной причиной цирроза, особенно при заболеваниях печени у детей. Для холестаза характерно изменение уровня щелочной фосфатазы. Самый чувствительный показатель холестатического синдрома печени является ГГТП. Была определена причинно-следственная связь риска развития врожденных инфекционных гепатитов с факторами

перинатального периода. Полученные данные свидетельствуют, что у детей отклонения состояния здоровья отмечались уже в интра-и неонатальном периодах. Установлено, что факторами риска развития фетального гепатита с гипербилирубинемией, у новорожденных являются внутриутробные инфекции с преимущественно перинатальным поражением ЦНС. При этом хорошая корреляция ( $R=0,08$ ) регистрируется при наличии антител ЦМВ у женщин во время беременности. Наиболее значимый фактор риска развития ВУИ является самопроизвольный выкидыш (76%), корреляционная связь средней силы ( $R=0,55$ ). Частой патологией беременности является анемия (хорошая корреляционная связь  $R=0,48$ ), инфекционные заболевания любых органов и систем у матери во время беременности, особенно ОРВИ, нарушения липидного обмена в виде ожирения, аллергические заболевания в виде поллиноза. Полученные данные подтверждают то что, отличительной особенностью детей с врожденным гепатитом в раннем неонатальном периоде от новорожденных с неонатальной желтухой является наличие конъюгированной и неконъюгированной гипербилирубинемии, повышение уровня трансаминаз, гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Определены прогностически неблагоприятные критерии раннего развития фиброза печени.

Итак, критериями гепатита при внутриутробных инфекциях у новорожденных является то, что в этиологической структуре внутриутробных гепатитов доминирует цитомегаловирусная инфекция (97,3%), в том числе моноинфекция выявлена у 33% детей, микстинфекция диагностируется в 60,7% случаев. У большинства больных признаки нарушения экскреторной функции гепатобилиарной системы выявляются в течение первой недели жизни. Холестаз является основной причиной фиброза печени. У больных, имеющих в периоде новорожденности клинико-лабораторные маркеры затяжной желтухи, есть риск развития фиброза печени.

Результаты исследования согласуются с литературными данными, что исходы инфицирования ЦМВ могут быть различными: от бессимптомной формы с адекватным иммунным ответом на внедрение вируса или формирования персистирующей инфекции до тяжелых генерализованных форм и смерти. Это связано с различными механизмами повреждения гепатоцитов при врожденном гепатите: от прямого действия вируса на печень — вирусного цитолиза, до опосредованного действия через иммунную систему и смешанной формы [18]. Исход врожденного острого цитомегаловирусного гепатита у наших больных был различным [19]. Полное выздоровление наблюдалось в 83,4% детей первого года жизни при своевременной терапии неоцитотексом. В случаях саногенеза на фоне отсутствия клинических проявлений возможны длительные биохимические от-

клонения в виде холестаза в 1,24%, цитолиза в 5,46% и гипербилирубинемии прямой фракции до 2–5 месяцев в 2,98% случаев. Фиброз и цирроз печени развивался постепенно в 0,99%, так и прогрессивно с летальным исходом в 1,98% пациентов. Геморрагический синдром явился причиной смерти в 3,97% больных.

### Благодарности

Работа выполнена в рамках грантового научно-технического проекта Министерства образования и нау-

ки Республики Казахстан «Научная разработка ранней диагностики и лечения вирусных инфекционных гепатитов у новорожденных и детей раннего возраста». Выражаем глубокую благодарность заместителю начальника Департамента областного здравоохранения Маметжановой Гульнар Шукуровне за предоставленную возможность работы в лечебно-профилактических учреждениях г. Актобе, и директору Клинико-Диагностической Лаборатории «ОЛИМП» г. Актобе Мукашеву Талгат Жанабаевичу за проведенные исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Рейзис А. Р. Современные проблемы вирусного гепатита С у детей и подростков /А.З.Рейзис// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 5. — С. 23–26.
2. Damato E. J. Citomegalovirus infection: perinatal implications/ E. J. Damato, C. W. Winnen //J. Obstet.Gynecol.Neonatal. Nurs. — 2002. — N31(10). — P. 86–92.
3. Левина Е. Е. Цитомегаловирусная инфекция и ее роль в патологии желудочно-кишечного тракта/Е.Е.Левина//Детская больница. — 2006. — С. 42–46.
4. Орехов К. В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция/ К. И. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С.49–55.
5. D. Goedhals, J. Kriellb, M. L. Hertzog, M. N. Janse van Rensburg, 2008. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice. Journal of Clinical Virology, 43(2):216–218.,
6. Schleiss M. R., 2013. Cytomegalovirus in the Neonate: Immune Correlates of Infection and Protection. Clin Dev Immunol., pp: 501–801.
7. Мамырбаева М. А. Трудности мониторинга неонатальных желтух на уровне ПМСП/ М. А. Мамырбаева, Г. Д. Жумагалиева, С. В. Ким, Ж. Х. Исангужина, А. Б. Шильманова//Батыс Казахстан медицина журналы. — 2014. — № 4 (44). — С. 19–21.
8. Соболева Н.Г., Т. И. Шаповалова, И. Г. Осипова, 2009. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита у детей. Педиатрия, 87 (2):100–103.
9. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease (Fourth Edition)2011, Pages 728–740.e4 68 — Neonatal HepatitisScott Nightingale, Vicky Lee Ng
10. Ожegov А. М., Мальцев С. В., Мязишева Л. С. Клинико — иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекции у детей первого года жизни / Педиатрия —2001 № 2-с 26–31.
11. Дятряева А.В., Мухина Ю. Г., Дяттерев Д. Н. Синдром холестаза у новорожденных детей. Пособие для врачей. — Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И Кулакова. Российский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 2011.-36с.
12. 1616. Stagno S., Britt W., 2006. Cytomedalovirus infections. In: infections Diseases of the fetus newborn infant. 6 thed, Eds, Remington JS, Klein JO, Wieson CB, Baker CJ. Philadelphia.Elserier Sannders.
13. Vancikova Z., T. Kuserova, L. Pelikan et al., 2004. Perinatal Cytomegalovirus Hepatitis: to Treat or not to Treat with Ganciclovir. Journal Peadiatr. Child. Health., 40:444–448.
14. Ehrmann J., I. Kirc, 2000. Characterictics of still unknow hepatotrophic viruses and clinical picture of the disease. Vnitz. Lek., 46(4):235–239.
15. Учайкин В. Ф., Т. В. Чердниченко, А. В. Смирнов, 2012. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. М: ГЭОТАР — Медиа, 640 с.
16. Vancikova Z., T. Kuserova, L. Pelikan et al., 2004. Perinatal Cytomegalovirus Hepatitis: to Treat or not to Treat with Ganciclovir. Journal Peadiatr. Child. Health., 40:444–448.
17. Textbook of Clinical Pediatrics 2012, pp1987–2001, Neonatal Cholestasis, Dr. Ronen Amon M. D., Dr. Fredric J Suchy M. D.
18. Ki T. S., Y.K Dae, M. S. Kyoung, J. K. Dong, 2013. Biomarkers of Liver Fibrosis. Clinical Chemistry, 62:33–122.
19. Жумагалиева Г. Д., Мамырбаева М. А. Исходы острого цитомегаловирусного гепатита у детей раннего возраста // Справочник врача общей практики. — 2015. — № 11–12. — С. 95–99.
20. Hannam S., M. McDonnell, J. M. Rennie, 2000. Investigation of prolonged neonatal jaundice. Acta Paediatr., 89: 694–697;
21. Hartley J. L., M. Davenport, DA Kelli., 2009. Atreziya biliary putey. Lancet, 374 (9702):1704–1713.
22. McKiernan P.J., 2002. Neonatal cholestasis. Semin Neonatol. 7:153–165.
23. Ефремова Н.А., Л. Г. Горячева, Н. В. Рогозина и др., 2012. Клинико-лабораторные особенности неонатальных гепатитов различной этиологии. Детские инфекции, 11(2):8–11.
24. Учайкин В. Ф., Смирнов А. В., Чуелов С. Б., Россина А. Л., и др. Цитомегаловирусный гепатит у детей: клинические варианты течения.//Детские инфекции, приложение «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы Седьмого конгресса детских инфекционистов России». — 2008. — с. 149.