

УДК: 616.98-053.31+616.36-002

О.Г. Шадрін, Н.Ф. Чернега,
С.В. Дюкарева, Н.М. Басараба,
О.І. Мозильний*

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ГЕПАТИТІВ В І С У ДІТЕЙ РАННЬОГО
ВІКУ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ
ІНФІКУВАННЯМ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
НАМН України»
(м. Київ, Україна)
*Дитячий будинок «Берізка»
(м. Київ, Україна)

Ключові слова: перинатальна інфекція, гепатит, діти раннього віку

Резюме. Перинатальна інфекція вірусами гепатитів В і С частіше реєструється у дітей, народжених від матерів з групи ризику: HBV – у 37,5%, HCV- у 30,8%, у більшій частки (42,8%) при коінфекції HCV і HIV. Елімінація материнських антитіл при коінфекції відмічається в більш пізні строки.

Вступ

Вірусні гепатити представляють актуальну проблему для медицини у всьому світі, у тому числі і в Україні. Особлива увага науковців спрямована на вивчення вірусів гепатитів В (HBV) і С (HCV), розповсюдження яких відбувається парентеральним шляхом інфікування. В педіатрії захворювання набувають ще більшого значення, оскільки ураження печінки часто має первинно-хронічний малосимптомний перебіг, а ефективність лікування залишається низькою.

Інфікування вірусними гепатитами HBV і HCV серед дітей раннього віку відбувається переважно трансплацентарним та постнатальним шляхами, чинники передачі яких мають спільні риси. Найбільш вразливим у відношенні трансплацентарного інфікування вірусами є третій триместр вагітності, а активність інфекційного процесу у матері під час вагітності і пологів визначає ступінь його ризику.

Україна належить до регіону із середнім рівнем поширення гепатиту В серед населення, частота виявлення «носіїв» поверхневого антигену HBV (HBsAg) становить в середньому 2% [1]. Широке введення за останнє десятиріччя щеплення від вірусного гепатиту В і введення імуноглобуліну, у першу чергу дітям, народженим від інфікованих матерів, дозволили суттєво скоротити захворюваність HBV у світі. Перинатальна передача вірусу В від інфікованої матері до дитини у світі, за даними деяких авторів, в середньому становить близько 1%. Перинатальний шлях передачі залишається головним в ендемічних регіонах [2]. Варіабельність перинатальної

передачі в різних регіонах пояснюється головним чином різною частотою виявлення HBe-антигену серед жінок, наявність якого у вагітної підвищує частоту інфікування HBV дитини до 85–95%. Формування серед новонароджених, особливо дівчаток хронічних носіїв вірусу HBV надає можливість подальшої передачі його наступним поколінням [3]. Одним із доведених чинників ризику передачі є супутнє інфікування матері вірусом імунодефіциту (HIV). За літературними даними, вагітні старше 30 років, інфіковані HIV, у 43,9% випадків мають прихований перебіг гепатиту В [4].

Розповсюдженість гепатиту С у світі становить від 0,5% до 3,5% населення, у деяких країнах досягає 16% і вище. Україна належить до регіонів з масовим поширенням HCV [5]. Вірогідність перинатальної передачі в різних країнах світу становить 1–10% новонароджених від матерів-носіїв HCV, зараження можливе тільки за наявності у матері високої вірусемії або при супутньому інфікуванні HIV, наявність якого підвищує ризик до 15–36% [1,6].

На сьогодні встановлено, що клінічно виражена картина перебігу гепатитів В і С не є частими типами відповіді організму на ці інфекції, особливо серед дітей раннього віку. Тим не менш, діти першого року життя, особливо перших шести місяців, залишаються високою групою ризику по розвитку злоякісної форми гепатиту В, а перебіг вірусних гепатитів в цілому має затяжний характер з трансформацією в хронічний гепатит [7]. Так, узагальнені дані про зв'язок між періодом інфікування і вірогідністю розви-

тку хронічної HBV-інфекції свідчать, що при інфікуванні на першому році життя частота хронізації досягає 70–90%, а у дітей старших 7 років – 6–10%, що аналогічно показникам у дорослих [1,2]. Вивчення перебігу хронічної HCV-інфекції у дітей віком від 1 до 5 років показало, що повне видужання з відсутністю вірусемії спостерігається лише в 3% випадків, а спостереження за перебігом загалом підкреслюють довготривалу латентність і хронізацію процесу більш як у 80% хворих [8].

В цілому, аналіз проведених в світі досліджень свідчить, що вагомими факторами ризику перинатального інфікування HBV і HCV є ступінь вірусемії та наявність супутньої коінфекції HIV у матері, а перебіг гепатитів в ранньому віці часто має субклінічний характер. Поєднання інфекцій, які обумовлені спільністю епідеміологічних і соціальних передумов, приводить до прискорення прогресування патологічного процесу в печінці і помітно погіршує прогноз. В Україні останніми роками, за статистичними даними, спостерігається тенденція до зростання кількості вагітних, які інфіковані HIV та парентеральними гепатотропними вірусами, а тому збільшується ризик їх перинатальної передачі.

У зв'язку з вищевикладеним, **метою роботи** стало вивчення клінічних проявів та перебігу ушкодження печінки у дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням HBV і HCV, в тому числі обтяженого HIV.

Матеріали та методи дослідження

21 дитина (11 хлопчиків та 10 дівчат) у віці від 1 місяця до 3 років, які були народжені матерями інфікованими HBV, HCV та HIV були розділені на три групи: першу (I) групу склали 8 дітей, які народилися від HBV-інфікованих матерів, до другої (II) групи увійшли 6 дітей, які народилися від HCV-інфікованих матерів, до третьої (III) - 7 дітей, які народилися від матерів з поєднаним інфікуванням HCV+HIV. Випадків одночасного інфікування HCV+HBV та HBV+ HIV серед обстежених дітей не визначалось.

Стан гепатобіліарної системи визначався за біохімічними показниками крові (рівнями фракцій білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), ультразвуковим дослідженням гепатобіліарної системи. Етіологічну діагностику проводили за показниками: вірусний гепатит В: DNA HBV, HBsAg, HBeAg, anti-HBcor IgM і anti-HBcor IgG, ві-

русний гепатит С: RNA HCV, anti-HCV, HIV: тест-системи на основі імуноферментного аналізу. Діагноз ґрунтувався на наявності лабораторних маркерів, підвищенні активності цитолітичних ферментів, характерних змінах печінки при УЗД. Всі діти народжені від матерів з HIV – інфікуванням з перших днів життя отримували антиретровірусну терапію відповідно до клінічного протоколу [9]

Дані досліджень оброблені методами математичної статистики, використовувалися параметричні методи (критерій Ст'юдента) Критичне значення рівня значимості приймалося рівним 5%. Аналіз даних проводився за допомогою програми Excell XP.

Результати дослідження

За даними анамнезу у більшості матерів спостережених дітей (71,4%) встановлена патологія вагітності: загроза переривання вагітності та передчасних пологів (23,8%), анемія (38,0%), хронічна фетоплацентарна недостатність (28,6%), загроза внутрішньоутробної гіпоксії плода (19,0%). Серед матерів дітей III групи патологія вагітності спостерігалась частіше: загроза переривання вагітності та передчасних пологів (28,5%), анемія (28,5%), хронічна фетоплацентарна недостатність (57,1%), загроза внутрішньоутробної гіпоксії плода (28,5%). Високий рівень патологічного перебігу вагітності серед дітей даної групи відмічений і в дослідженні В.Ф.Баликіна та співавт., (2007), загрозу переривання вагітності у HIV – інфікованих вагітних спостерігали у 20,9 % випадків, передчасні пологи – в 17,8%, у всіх жінок - глибоку фетоплацентарну недостатність.

Серед дітей I групи перинатальний гепатит В діагностовано у 37,5% випадків. Перинатальна інфекція HBV, за сучасними дослідженнями, у більшості випадків протікає як малосимптомна з формуванням так званого первинно-хронічного гепатиту, а маніфестна з циклічним гострим перебігом є рідким явищем. За нашими даними, серед дітей з перинатальним гепатитом В однаково часто зустрічались як малосимптомний, так і гострий перебіг хвороби.

Клінічна картина малосимптомного перебігу характеризувалась диспепсичними проявами, нестійкими, з домішками слизу випороженнями, без жовтяниці. Так, наприклад, дитина М., була вперше обстежена в 3 місячному віці, коли поступила до стаціонару з діагнозом вогнищевої пневмонії і з цього пе-

ріоду постійно визначалась HBs-антигенемія, спостерігався синдром цитолізу: АЛТ вище 4–6 норм і АСТ вище 10 норм. В подальшому, у віці 11 місяців при відсутності специфічних скарг, гепато- і спленомегалії та наявності anti-HBcor IgM та DNA HBV синдром цитолізу визначався за рахунок підвищення рівнів АЛТ до 20 норм і АСТ до 20 норм, ЛФ до 1,5 норми. При ультразвуковому дослідженні печінки патологічні зміни структури не визначались. При динамічному обстеженні протягом 2-х років спостерігались збільшення розмірів печінки за рахунок правої частки, підвищення ехогенності паренхіми. Аналогічний перебіг мав HBV гепатит у дитини Д., мати якої була носієм HBsAg, обстежувалась в динаміці з перших днів життя. HBsAg у дитини виявлявся з перших днів життя. Клінічна симптоматика характеризувалась диспепсичними проявами у вигляді кишкових кольок, нестійкого стільця, зригувань середньої інтенсивності. Прибавка в масі була у межах фізіологічної норми, жовтяниці не було. Незначна гіперферментемія виявлена у віці 5 тижнів: АЛТ до 2–4 норм, АСТ до 2–8 норм. Виявлені маркери anti-HBcor IgM та DNA HBV, HBeAg був негативним. Вперше реплікативна активність виявлена у віці 3-х місяців. При УЗ дослідженні у віці 3-х місяців відмічено збільшення розмірів печінки за рахунок правої частки, у віці 9 місяців – підвищення ехогенності паренхіми. Інших ознак гепатиту на протязі 2 років спостереження не визначалось.

Перинатальний гепатит В може мати і активний гострий перебіг. Так, у дитини І., при обстеженні на першому місяці життя виявлений HBsAg, що свідчило про антенатальне інфікування. Госпіталізована дитина у віці 2 місяців, в стані середньої важкості, у зв'язку з вираженою жовтяницею. Визначались збільшення розмірів печінки (+3 см) і селезінки. Функціональні проби печінки були підвищені: АЛТ до 25 норм, АСТ до 10–15 норм, ЛФ до 3-4 норм, HBsAg та anti-HBcor IgM позитивні, DNA HBV не виявлено. При ультразвуковому дослідженні печінки структура однорідна, ехогенність підвищена, ворітна вена не розширена. В подальшому при динамічному обстеженні при відсутності клінічних ознак захворювання спостерігались УЗ зміни печінки, які з 1 року відповідали початковим проявам фіброзу.

Серед дітей, які спостерігались із загрозою перинатального інфікування вірусом

HCV (II і III група), гепатит С в подальшому частіше (42,8%) діагностовано серед дітей в групі з поєднаним HCV+HIV інфікуванням, а серед дітей II групи з HCV- інфікуванням у 16,6% випадків. Слід відмітити, що більшість дітей обох груп мали супутню патологію: анемія (30,8%), органічні ураження ЦНС (30,8%), дисплазія кульшових суглобів (23,0%), дефект міжшлункової перетинки (15,3%), множинні вади розвитку (7,7%), затримка психо-моторного розвитку (38,5%). Відзначено високий рівень (23,0%) народження недоношених дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. В подальшому, на першому році життя у цих дітей відзначені часті простудні захворювання (53,8%), затримка психомоторного розвитку (30,8%). Подібні особливості анамнестичних даних відзначені іншими дослідниками, які підтверджують наявність супутніх факторів (асоціація відзначені й іншими вірусами, знижений імунний статус, преморбідний фон) сприяє реалізації інфекції [10].

Встановити діагноз перинатального інфікування HCV на практиці досить складно причини можливого транзитного носійства материнських антитіл. Визначення anti-HCV не може служити маркером гострої інфекції. Постановка діагнозу в обстежених дітей ґрунтувалась на динамічному спостереженні дитини і виявленні підвищення активності цитолітичних ферментів. Специфічні антитіла, які були розцінені як материнські знаходили у всіх дітей II і III груп у віці до 2 місяців, у 38,5% дітей – до 8 місяців, а у віці 12 місяців визначались тільки у двох дітей. Відмічені відмінності в термінах елімінації материнських антитіл до HCV у дітей, народжених у жінок II групи (HCV- моноінфекцією), та народжених від матерів III групи (поєднаним HCV+HIV інфікуванням). Серед дітей, народжених жінками з поєднаним HCV+HIV інфікуванням, елімінація материнських антитіл відзначена у більш пізні терміни – до 12 місяців у 71,4%, а в 2 групі, у віці 12 місяців материнські антитіла не визначались ні в однієї дитини. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, які стверджують, що материнські anti-HCV у дітей, народжених жінками з поєднаним HCV+HIV інфікуванням, мають більш пізні терміни елімінації [11].

Всі діти II і III груп були народжені природним шляхом, а грудне вигодовування мали лише двоє і тільки до 1 місяця життя. Перинатальна передача HCV серед спостережених

дітей документована у 4 (30,8%): серед дітей II групи у 1 дитини (16,6%) та у 3 (42,8%) III групи. Такі високі показники передачі вірусу від інфікованих матерів при природніх умовах родорозршення і типу вигодовування підтверджують сучасні дані, що на пренатальну передачу вірусу гепатиту С не впливає ні спосіб родорозршення, ні тип вигодовування і узгоджуються з іншими дослідженнями, які засвідчують високий рівень передачі при наявності HIV - інфікування [12].

Перебіг хронічної HCV-інфекції описаний у дітей віком від 1 до 5 років у вигляді клінічних варіантів: вираженої картини з високим рівнем вірусемії, безсимптомного носійства та повного видужання с відсутністю вірусемії [6]. Серед обстежених нами дітей у всіх спостерігався малосимптомний перебіг. Так, у дитини В., мати якої мала моноінфекцію анти-HCV знаходили з перших днів, у віці 3 місяців визначений RNA HCV, зафіксований синдром цитолізу: підвищення активності АЛТ і АСТ до 2–4 норм. Жовтяниця констатована у віці 2,5 місяці у вигляді субіктеричного забарвлення склер, загальний білірубін визначався на рівні 80 мкмоль/л, пряма фракція – 23 мкмоль/л. При ультразвуковому дослідженні печінки визначалось збільшення розмірів за рахунок правої долі, помірної ехогенності. При обстеженні в 18 місяців ультразвукова картина без динамічних змін, клінічна картина без виражених змін, активність перебігу помірна.

У дітей із супутнім інфікуванням HIV перинатальна інфекція також проявлялась малосимптомним перебігом. Збільшення АЛТ і АСТ зафіксовано у віці 3–5 місяців, активність визначалась помірною, до 4–6 норм. При ультразвуковому дослідженні печінки відмічалась неоднорідна структура, підвищена ехогенність, нормальні розміри ворітної вени. При динамічному обстеженні в 12 місяців ультразвукова картина не змінена. У всіх випадках, при обстеженні у віці 2 років сформувався хронічний гепатит С з мінімальною активністю.

Клінічні особливості хронічного гепатиту С у дітей раннього віку, інфікованих пери-

натально, вивчалися багатьма дослідниками [13]. Всі дослідники вказують на мінімальні клінічні прояви при гепатиті С у дітей, що характеризуються помірною гепатомегалією з мінімальною (або відсутньою) біохімічною активністю. Зі збільшенням віку зростає частота астеновегетативного, диспептичного, геморагічного синдромів, спленомегалії, а також позапечінкових проявів. При динамічному обстеженні 2 дітей протягом 2 років за дітьми, у яких реалізувався перинатальний контакт з HCV клінічна картина хронічного гепатиту С характеризувалась мінімальною симптоматикою при відсутності жовтухи. При цьому у однієї дитини проявлявся астеновегетативний синдром, абдомінальний синдром – у двох дітей, диспептичні явища – у всіх дітей. Об'єктивно у всіх дітей виявлялася помірна гепатомегалія, активність АЛТ була мінімальною (вище 4 норм). У сироватці крові постійно виявлялися анти- HCV і РНК HCV. Таким чином, перинатальна HBV – інфекція у дітей, які народились від матерів з групи ризику інфікування, формується у 37,5% випадків, що свідчить про високий рівень передачі. Інфекція має як гострий з помірною активністю, так і малосимптомний перебіг, які в нашому спостереженні мали однаковий відсоток. В обох випадках відзначено формування первинно-хронічного гепатиту.

Перинатальна HCV інфекція формується у 30,8% випадків, у більшому відсотку (42,8%) – в групі дітей с коінфекцією HIV. Елімінація материнських антитіл у випадку коінфекції має більш пізні строки у порівнянні з дітьми, інфікованими лише вірусом гепатиту С. Клінічною особливістю перебігу HCV у дітей, які народились від матерів з HCV, в тому числі з коінфікуванням HIV, і реалізували перинатальне інфікування HCV, виявилась відсутність важких, фульмінантних форм. При динамічному спостереженні розвиток хронічного гепатиту С діагностовано в 100% (у віці 24 місяців). Клінічна картина хронічного перебігу гепатиту С у дітей характеризувалась мінімальною симптоматикою при відсутності жовтяниці.

Література

1. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити // В.Г. Порохницький, В.С. Топольницький // К.: Книга плюс. – 2010.
2. Шагінян В.Р. Перинатальна передача вірусів гепатитів В і С та основні напрямки її профілактики / В.Р. Шагінян // Перинатологія і педіатрія. – 2004. – № 1. – С. 63–67.
3. Чуйкова К.И. Хронические вирусные гепатиты В и С во время беременности (стратегия минимизации риска вертикальной передачи инфекции // К.И. Чуйкова, Т.А.Ковалева, И.Д.Евтушенко // Лечащий врач. – 2009. – № 11.

4. Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции: автореф. дис. на соискание науч. степени док. мед. наук / О.Н. Ершова. – М., 2006. – 47 с.
5. Гураль А.Л. Современное состояние проблемы эпидемиологии гепатита С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева и [др.] / Мир вирусных гепатитов. – 2009. №2. – С. 27–28.
6. Крылова Т.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика сочетания ВИЧ-инфекции с гепатитом С у беременных женщин и активность перинатальной передачи возбудителей этих инфекций: дис. ... доктора мед. наук / Т.В. Крылова. – М., 2009.
7. Чередниченко Т.В. Вирусный гепатит у детей в первые годы жизни // Т.В. Чередниченко, И.В.Московская // Дет. инфекции. – 2003. – № 3. – С. 11–14.
8. Хирургическая техника и результаты ортотопической трансплантации правой доли печени от живого родственного донора / С.В. Готье, О.М. Цирульникова, А.В.Филин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2001. – № 2(6). – С. 22–29.
9. Клінічний протокол з АРТ лікування та здійснення медичного спостереження за дітьми, хворими на ВІЛ-інфекцію, затверджений наказом МОЗ від 13.04.2007 №182.
10. Горячева Л.Г. HBV- и HCV-вирусные инфекции у детей, инфицированных в раннем возрасте: автореф. дис. на соискание науч. степени док. мед. наук / Л.Г. Горячева. – СПб., 2005. – 45 с.
11. Воронин Е.Е. Диспансеризация детей, рождённых ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией / Е.Е.Воронин, Л.Ю.Афонина, Ю.А.Фомин. – М., 2006. – 82 с.
12. Евилова И.А. Риск перинатальной трансмиссии вируса ГС среди детей, рожденных от инфицированных асоциальных матерей // И.А. Евилова, Т.Н. Быстрова, Е.И. Ефимова // Мир вирусных гепатитов. – 2005. – № 7–8. – С.10–11.
13. Голобородько Н.В. Прединдикторы исходов врожденного гепатита С / Н.В. Голобородько, А.А. Ключарева // Мир вирусных гепатитов. – 2005. – № 7–8. – С. 9.

**КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТОВ
В И С У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С
ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ**

*О.Г. Шадрин, Н.Ф. Чернега, С.В. Дюкарева,
Н.М. Басараба, А.И. Могильный**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)
Детский дом «Березка»*
(г. Киев, Украина)

Резюме. Перинатальная инфекция вирусами гепатитов В и С чаще регистрируется у детей, рожденных от матерей из группы риска: HBV – у 37,5%, HCV – у 30,8%, у большей части (42,8%) при коинфекции HCV и HIV. Элиминация материнских антител при коинфекции отмечается в более поздние сроки.

Ключевые слова: перинатальное инфицирование, гепатит, дети раннего возраста

**CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES
OF HEPATITIS B AND C FLOW
IN EARLY-AGED CHILDREN WITH
PERINATAL INFECTION**

*O.G. Shadrin, N.F. Chernega, S.V. Dyukareva,
N.M. Basaraba, O.I. Mogil'niy**

«Department of Health
of Kharkiv city council, Kharkiv City Perinatal
Center*, Kharkiv Medical Academy of Post-
Graduated Education*»
(Kharkiv, Ukraine)

Summary. Children from mothers who were in risk group have perinatal infection by the hepatitis B and C viruses more frequently: HBV – 37,5%, HCV- 30,8%, the majority (42,8%) at coinfection of HCV and HIV. Elimination of maternal antibodies at coinfection is marked during more prolonged terms.

Keywords: perinatal infection, hepatitis, early-age children