

КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДЕБЮТА ГЕПАТИТОВ ПРИ ВРОЖДЁННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ГЕПАТИТЕ С

Р.А. Ушакова¹, О.П. Ковтун¹, И.Е. Валамина^{1,4}, Н.Б. Блинкова^{1,2}, Я.М. Крохалева³, Л.М. Зигулева⁴, М.А. Шварц⁴, С.Н. Тупоногов⁴, А.М. Николаева⁴

¹ Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

² Уральское отделение Российской академии наук, Екатеринбург

³ Свердловское областное патолого-анатомическое бюро, Екатеринбург

⁴ Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург

Clinical and morphological variants of hepatitis onset with congenital cytomegalovirus and hepatitis C infection

R.A. Ushakova¹, O.P. Kovtun¹, I.E. Valamina¹, N.B. Blinkova¹, Ya.M. Krohaleva³, L.M. Ziguleva⁴, M.A. Shvarts⁴, S.N. Tuponogov⁴, A.M. Nikolaeva⁴

¹ Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

² Ural Department of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg

³ Sverdlovsk Regional Pathologic Anatomic office, Yekaterinburg

⁴ Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg

Резюме. Представлен сравнительный анализ клинико-морфологических данных у детей первого года жизни с врожденным гепатитом С и цитомегаловирусной инфекцией. У 97 больных гепатитом применён стандартный комплекс клинических и лабораторных исследований, верификация инфекционных агентов проведена методами ИФА и ПЦР-диагностики. Разрешение на проведение биопсии печени получено у родителей 28 детей. В гепатобиоптатах методом иммуногистохимии идентифицированы маркёры цитомегаловирусной инфекции (белок pp65 и p52) и гепатита С (хеликазы NS3). Вирус гепатита С выявлен у 41 ребёнка: 3а генотип – 68,3%, 1в – 31,7%. Врождённый гепатит С дебютирует в атипичной лёгкой форме и формирует хронический гепатит с фиброзом 1 степени. Маркёры репликации цитомегаловируса обнаружены у 56 детей. «Вишней картошкой» гепатита при цитомегаловирусной инфекции является затяжная желтуха, холестаз, гепатолиенальный синдром, ранний дебют болезни с повышением уровня трансаминаз и доминированием уровня АсАТ. Структурные изменения печени характеризуются наличием воспалительной инфильтрации, холестаза с признаками дуктулопатии, нарушением долькового строения. При врождённом цитомегаловирусном гепатите высока вероятность исхода заболевания в цирроз печени и неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: дети, желтуха, холестаз, врождённый гепатит С, цитомегаловирусный гепатит, цирроз печени.

Введение

Современная тенденция к нарастанию патологии гепатобилиарной системы (ГБС) у младенцев является очевидным фактом в эпоху эколо-

Abstract. We present comparative analysis of clinical – morphological data from infants with congenital cytomegalovirus and hepatitis C infection. 97 patients with hepatitis underwent a standard set of clinical and laboratory tests. ELISA and PCR were used to verify infectious agents. Informed consent to perform a liver biopsy was obtained from the parents of 28 children. immunohistochemical test of the liver samples managed to identify markers of cytomegalovirus (protein pp65 and p52) and hepatitis C (helicase NS3). The hepatitis C virus was detected in 41 patients: 3a genotype – 68.3%, 1b – 31.7% respectively. Congenital hepatitis C onset presents itself as mild and atypical and causes chronic hepatitis with the 1st degree fibrosis. Cytomegalovirus replication markers were found in 56 children. The most common manifestations of hepatitis associated with cytomegalovirus infection are prolonged jaundice, cholestasis, hepatolienalny syndrome, early onset of the disease with increased transaminase levels and dominance in AST. Structural changes of the liver are characterized by the presence of inflammatory infiltration, cholestasis with duktulopenia, lobular structure damage. Congenital cytomegalovirus-related hepatitis is likely to result in liver cirrhosis and is associated with poor prognosis.

Key words: infants, jaundice, cholestasis, congenital hepatitis C, cytomegalovirus hepatitis, cirrhosis.

гических катастроф, а пусковым фактором могут быть возбудители оппортунистических инфекций [1 – 3]. В настоящее время на территории Свердловской области отмечается снижение регистра-

ции случаев врождённого гепатита В, поскольку заболевание входит в перечень управляемых инфекций [4]. В современных условиях актуальность проблемы обеспечивается вирусами цитомегалии (CMV) и гепатита С (HCV) [5–7].

Врождённая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) у новорождённых детей может быть следствием как первичной, так и реактивированной латентной инфекции у беременной женщины [5, 8]. В различных странах ЦМВ-инфекция регистрируется у 0,3–3% младенцев и в 90–95% случаев протекает в субклинической или хронической форме [1, 5]. Постнатально дети первых месяцев жизни инфицируются через грудное молоко при реактивации латентной инфекции у матери [9]. Многообразии клинических форм болезни в настоящее время регистрируется у иммунокомпетентных пациентов [2, 3, 5]. Поражение ГБС при ЦМВ-инфекции в периоде новорождённости проявляется либо дебютом неонатального гепатита, либо симптомами билиарной атрезии и гепатита, прогрессивно нарастающими после непродолжительного периода клинического благополучия [2, 5, 7, 10]. Последние годы внимание исследователей привлекает исход цитомегаловирусного гепатита (CMV-гепатит) в цирроз печени (ЦП), который может быть следствием внутриутробного инфицирования, клинически манифестирует на 1–2-м году жизни ребенка и в 87,7% случаев сочетается с поражением желчевыводящих путей [11].

В современных условиях циркуляция вируса гепатита С (НС-вируса) в популяции людей обеспечивается как искусственными (парентеральный), так и естественными путями передачи (половой, вертикальный). Перинатальное инфицирование играет ведущую роль в прогнозировании распространённости НС-вирусной инфекции в будущих поколениях и может привести к серьёзным экономическим потерям для общества [12]. Прогностическими критериями риска реализации перинатального инфицирования являются уровень вирусной нагрузки в крови беременной женщины и интранатальный путь передачи НС-вируса. Врождённый гепатит С (ВГС) дебютирует в 3,5–7,2% случаев в результате заражения новорождённых детей от матерей-носительниц HCV [6, 12]. Исследователи утверждают, что продолжительность и факт применения грудного кормления не влияют на частоту передачи инфекции. Диагностика ВГС у детей раннего возраста представляет определённые трудности, т.к. материнские антитела могут обнаруживаться до 15 месяцев жизни ребёнка и имеют транзитный характер носительства [6]. Выявлена прямая корреляционная связь между длительностью проведения естественного вскармливания и временем циркуляции в крови младенца суммарных материнских антител (antiHCV total), а репликация вируса сохраняется в течение трёх

лет жизни у 80,9% детей раннего возраста [6]. Вероятно, в случае реализации перинатального инфицирования спонтанной элиминации НС-вируса не происходит. Анализ морфометрических показателей гепатобиоптатов у детей позволил выявить достоверное преобладание фибробластов, что свидетельствует о склерозирующем потенциале НС-вирусной инфекции и формировании фиброза печени в течение первых 10 лет болезни [13].

Цель исследования — провести сравнительный анализ клинико-морфологических данных и выявить особенности формирования патологии печени у детей первого года жизни с врождённым гепатитом С и цитомегаловирусной инфекцией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 97 детей первого года жизни с проявлениями гепатита, рождённых в 2005–2011 гг. в семьях с риском перинатального инфицирования. Критериями исключения стали дети первого года жизни, имеющие в анамнезе наследственно-генетические заболевания, сепсис или малые гнойные инфекции, гемолитическую болезнь новорождённых, билиарную атрезию, врождённый сифилис, перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции, наркотическую абстиненцию, инфекцию мочевой системы, стеноз привратника, кишечную непроходимость, лекарственно-индуцированный гепатит, длительное парентеральное питание.

Программа клинических исследований была одобрена этическим комитетом и проводилась при наличии информированного согласия родителей. Верификация возбудителей вирусного гепатита В, С и TORCH-инфекций осуществлялась методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Вектор–Бест» (Новосибирск) с помощью комплекта оборудования «Tecan Sunrise» (Австрия). Индикацию генетического материала возбудителей, взятых из разных биологических сред, проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) наборами «АмплиСенс» (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Реакция амплификации осуществлялась в амплификаторах с активным регулированием «Терцик» (производство ДНК-Технология), детекция продуктов ПЦР-амплификации проводилась методом электрофореза в агарозном геле. Методами ИФА и ПЦР-диагностики выявляли маркеры следующих инфекций: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rubella*, *Hepatitis viruses B et C*, *Cytomegalovirus hominis*, *Herpesviruses hominis 1, 2 et 6*, *Epstein-Barr virus*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*, *Human immunodeficiency virus*.

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных в группе детей с врождённым гепатитом С (n 41) и цитомегаловирусным гепатитом (n 56)

Признаки	HCV-гепатит, %	CMV-гепатит, %	p
Доношенные дети	100	89,3	0,08
Синдром задержки внутриутробного развития плода	21,9	16,1	0,64
Мужской пол	34,2	63,3	0,00
Естественное вскармливание	48,8	67,8	0,09
Перинатальный контакт с цитомегаловирусом матери	9,7	64,3	0,00
Вакцинация гепатита В в роддоме	97,6	67,8	0,00
Увеличение печени	100	98,2	1,00
Увеличение селезёнки	24,4	73,2	0,00
Гипотрофия	24,4	37,5	0,25
Нормохромная анемия 1 степени	19,5	60,7	0,00
Нормохромная анемия 2 степени	0	14,3	0,03
Затяжная желтуха	12,2	85,7	0,00
Увеличение трансаминаз до 3 мес.	12,2	78,6	0,00
Лимфадения	9,8	41,1	0,02
Нейтропения	0	23,2	0,00
Срыгивание, гастроэзофагальный рефлюкс	0	26,8	0,00
Холестаз	0	33,9	0,00
Ахолия	0	16,1	0,02
Тимомегалия	0	19,6	0,00
Перинатальное поражение ЦНС	19,5	91,1	0,00
Миотонический синдром	0	50,0	0,00
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	0	41,1	0,00
Пирамидная недостаточность	0	37,5	0,00

В отделении раннего возраста Областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга (главный врач к.м.н. С.Н. Боярский) под наблюдением находились 20 больных с CMV-гепатитом и 8 детей с ВГС, которым проводился стандартный комплекс лабораторно-инструментальных исследований и чрескожная пункционная биопсия печени. Морфологическое изучение биоптатов проходило на базе Свердловского областного патолого-анатомического бюро г. Екатеринбурга (заведующий к.м.н. Е.С. Беликов) и лаборатории гистологии ЦНИЛ Уральской государственной медицинской академии. Гепатобиоптаты подвергали стандартной гистологической обработке с окраской серийных срезов гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Проводили ШИК-реакцию с целью окрашивания включений в цитоплазме гепатоцитов и базальных мембран желчных протоков, реакцию Перлса для выявления гемосидерина, окраску рубеоноводородной кислотой для обнаружения меди. В гистологическом заключении использовали полуколичественную оценку степени активности по Knodell и фиброза по Desmet [14, 15]. С целью идентификации маркёров ЦМВ-инфекции и ВГС исследовали гистологические срезы гепатобиоптатов с парафиновых блоков. Для проведения иммуногистохимического анализа (ИГХ) применяли универсальный иммунопероксидазный метод с использованием полимерной системы детекции «Histofine» и антител к белкам HCV – NS3 и CMV – pp65 (производитель «Abbotec™, LLC» San Diego), антител к белку CMV – p52 (DDG 9/CCH 2, производитель «Cell Margue™», USA). ИГХ-исследование проводили с постановкой положительного и отрицательного контролей для исключения ложнопозитивных и ложнонегативных результатов.

Сравнительный статистический анализ качественных признаков выполнили с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера, достоверность полученных результатов оценивали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Вирусный гепатит С верифицирован у 41 ребёнка: За генотип выявлен у 68,3% детей, 1в – 31,7%. О своём статусе носителя вируса гепатита С 30 (73,2%) женщин впервые узнали при наступлении беременности. На этапе наблюдения в роддоме 51,2% новорождённых были отлучены от грудного кормления. Врождённый гепатит С у 87,8% младенцев дебютировал повышением уровня трансаминаз после трёх месяцев жизни, желтуха была проявлением гепатита у 12,2% больных, анемия 1 степени диагностирована у 19,5% детей (табл. 1).

Маркёры репликации цитомегаловируса обнаружены у 56 детей, в группе CMV-гепатитов мальчиков было достоверно больше – 63,3% ($p = 0,007$). При ЦМВ-инфекции дебют гепатита происходил до трёх месяцев жизни на фоне энтероколита ($p = 0,01$), затяжную желтуху отмечали у 85,7% младенцев ($p = 0,0005$), увеличение селезёнки регистрировали у 73,2% больных ($p = 0,0005$), нормохромную анемию 1 степени наблюдали у 60,7% ($p = 0,0007$) и 2 степени у 14,3% детей ($p = 0,03$), увеличение лимфатических

узлов — у 41,1% ($p=0,02$) (см. табл. 1). Синдром холестаза был проявлением CMV-гепатита в 33,9% случаев ($p=0,0007$), ахолию отмечали у 16,1% пациентов ($p=0,02$). ЦМВ-инфекция сопровождалась неврологической симптоматикой: перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС) диагностировано у 91,1% ребёнка ($p=0,0005$), миотонический синдром выявлен у 50% и гидроцефальный синдром у 41,1% пациентов ($p=0,0005$), пирамидная недостаточность — у 37,5% детей ($p=0,0006$) (см. табл. 1). Синдром срыгивания наблюдали у 26,8% детей ($p=0,001$), которым по данным УЗ-исследования диагностирован гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) 1–2 степени, тимомегалия выявлена у 19,6% больных CMV-гепатитом ($p=0,008$). Гиперферментемия при ЦМВ-инфекции регистрировалась в первые три месяца жизни у 78,6% детей ($p=0,0005$) и сопровождалась доминированием уровня АсАТ над показателями АлАТ ($p=0,005$).

При морфологическом исследовании гепатобилитопатов детей, больных CMV-гепатитом, наблюдалось нарушение долькового строения печени за счет сближения порталных трактов, отмечалось расширение порталных трактов вследствие формирующегося склероза и лимфоплазмоцитарной инфильтрации. В паренхиме долек обнаруживали гигантоклеточную трансформацию и некроз гепатоцитов, признаки внутрипеченочного холестаза (рис. 1). При проведении ИГХ в ядрах гепатоцитов выявлялась экспрессия антигена цитомегаловируса — белок p52 (рис. 2). У 7 (35%) больных CMV-гепатитом был определён гемосидероз печени. Выявленные нарушения пигментного обмена указывают на вторичный характер процесса, т.к. присутствие цитомегаловируса в ГБС «хозяина» может сопровождаться избыточным накоплением железа в гепатоцитах [16].

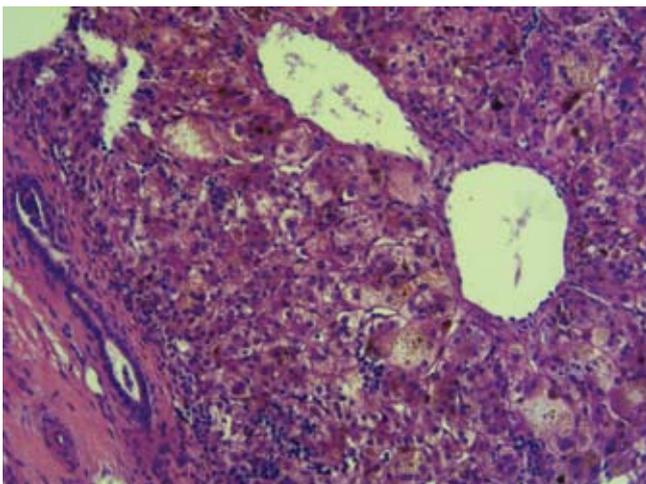


Рис. 1. Больной А., 4 мес. Врождённый цитомегаловирусный гигантоклеточный гепатит с холестазом, междольковые желчные протоки в порталном тракте сохранены. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200

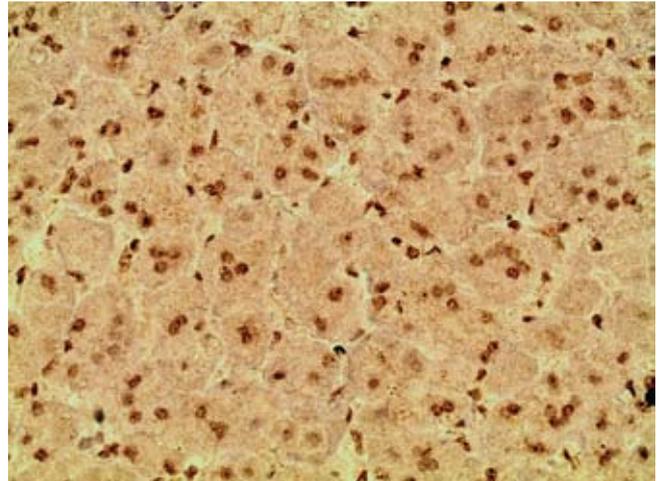


Рис. 2. Больной А., 4 мес. Врожденный цитомегаловирусный гепатит. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия белка p52 цитомегаловируса в ядрах гепатоцитов, положительная реакция с антителами CMV-DDG 9/ССН 2. Ув.×400

В морфологической картине больных ВГС отмечалось расширение порталной стромы за счет склероза с преобладанием картины перипортального фиброза, обнаруживалась лимфогистиоцитарная инфильтрация порталной и внутридольковой стромы, в паренхиме печени определялись дистрофические и некробиотические изменения, признаки гигантоклеточного метаморфоза (рис. 3). При проведении ИГХ-исследования в цитоплазме гепатоцитов выявлялась экспрессия антигена HС-вируса — белок NS3 (рис. 4).

У детей первого года жизни оценка структурных изменений в печени представляет определённые сложности, т.к. гистологические нарушения имеют неспецифический характер проявлений

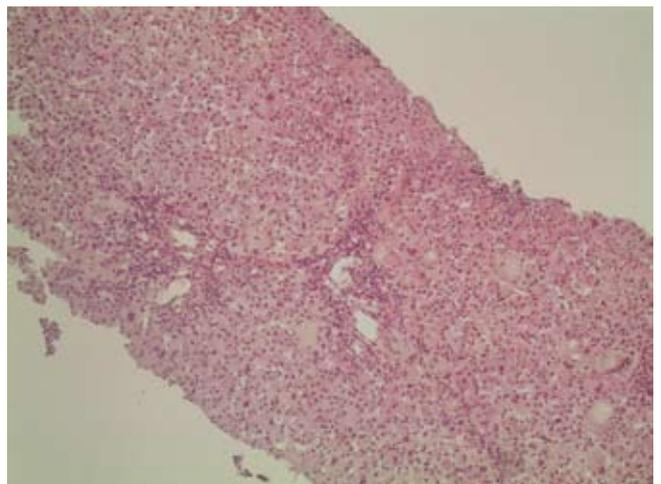


Рис. 3. Больной Б., 3,5 мес. Врожденный гепатит С. Портальный, перипортальный фиброз, лимфогистиоцитарная инфильтрация порталной и внутридольковой стромы. Белковая дистрофия и гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. Окраска гематоксилином-эозином. Ув.×200

Таблица 2

Сравнительный анализ основных морфологических признаков, наблюдаемых у детей первого года жизни при врождённом гепатите С (n 8) и цитомегаловирусном гепатите (n 20)

Признаки	CMV-гепатит	НСV-гепатит
Слабый фиброз (1 степени)	6/20	6/8
Умеренный, тяжёлый фиброз и цирроз печени (2–4 степени)	14/20*	0/8
Воспалительная инфильтрация портальной стромы	19/20	6/8
Воспалительная инфильтрация внутريدольковой стромы	17/20	5/8
Преобладание лимфоцитов в инфильтрате	20/20	6/8
Преобладание эозинофилов в инфильтрате	10/20	2/8
Гигантоклеточный метаморфоз (ГКМ)	11/20	2/8
Слабая степень активности (дистрофия и некрозы гепатоцитов)	7/20	5/8
Умеренная степень активности (дистрофия и некрозы гепатоцитов)	8/20	1/8
Высокая степень активности (дистрофия и некрозы гепатоцитов)	2/20	0/8
Перидуктальный склероз	7/20	0/8
Признаки дуктулопии	7/20	1/8
Пролиферация междольковых желчных протоков	8/20	1/8
Признаки гемосидероза (накопление пигмента в гепатоцитах и макрофагах портальной стромы)	7/20	0/8
Признаки внутрипеченочного холестаза	13/20*	1/8

* – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

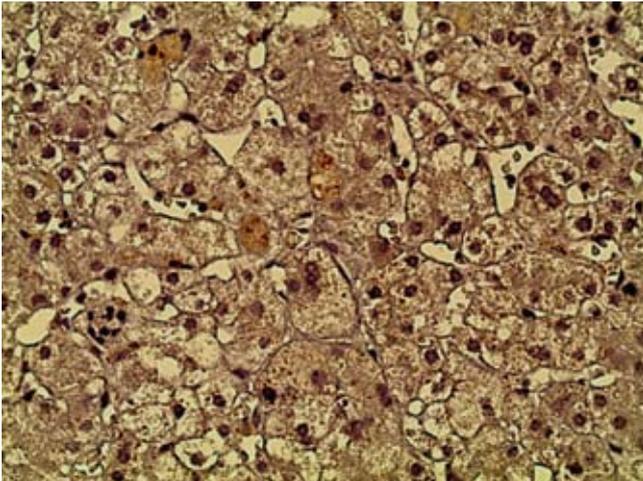


Рис. 4. Больной Б., 3,5 мес. Врожденный гепатит С. Иммунопероксидазный метод. Экспрессия белка HCV-NS3 в цитоплазме гепатоцитов, положительная реакция с антителами. Ув.×400

вследствие стереотипного ответа ГБС младенца на воздействие любого патологического агента. В морфологической картине обнаруживаются признаки гигантоклеточного метаморфоза гепатоцитов, процесс фиброза доминирует над некрозо-воспалительными изменениями, сохраняются очаги эритропоэза [17–19]. В этой связи нами проведён анализ частоты встречаемости основных патологических процессов, происходящих в печени больных детей, страдающих ВГС и врождённой ЦМВ-инфекцией (табл. 2).

Нарушение долькового строения печени и слабый фиброз (1 степени) наблюдали у пациентов обеих групп ($p = 0,08$), проявления фиброза от умеренного до стадии цирроза (2–4 степени) были отмечены только при CMV-гепатите ($p = 0,004$) (см. табл. 2). Инфильтрация портальной и внутريدольковой стромы наблюдалась нами с одинаковой частотой в обеих группах ($p = 0,20$), в инфильтрате обнаруживались лимфоциты ($p = 0,13$) и эозинофилы ($p = 0,43$). Гигантоклеточный метаморфоз гепатоцитов отмечали как при ВГС, так и при ЦМВ-инфекции ($p = 0,31$), распространенность некроза клеток печени не имела достоверных отличий в группах ($p = 0,34$). Признаки дуктулопии ($p = 0,46$) и пролиферация желчных протоков ($p = 0,34$) описаны при CMV-гепатите и ВГС. Морфологические признаки холестаза встречались у 65% больных CMV-гепатитом ($p = 0,037$). Цирроз печени (ЦП) был проявлением исключительно ЦМВ-инфекции у 7 (12,5%) детей, в течение первого года жизни от печёночной недостаточности на фоне формирующегося ЦП погибли 4 (7,1%) ребёнка. Случаев летального исхода в группе больных с HCV-гепатитом не зарегистрировано.

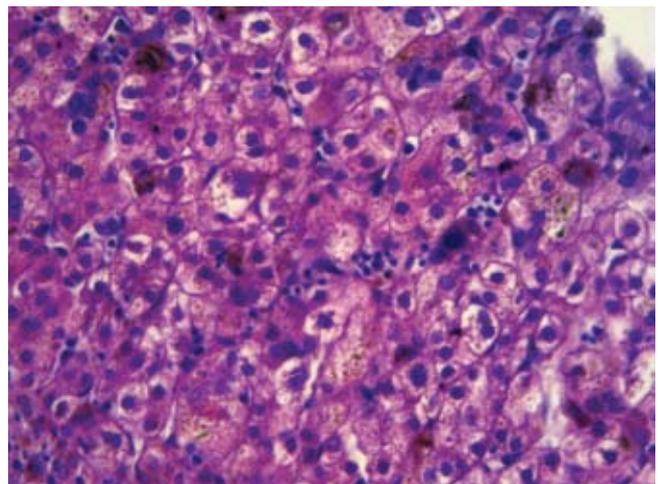


Рис. 5. Больной В., 1,5 мес. Среди гепатоцитов с признаками гигантоклеточной трансформации – клетка «совиный глаз». Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400

Полисистемный характер клинических проявлений ЦМВ-инфекции с вовлечением органов центральной нервной системы, пищеварения, дыхания, мочевыделительной системы и анемию наблюдают многие исследователи, а генерализованное течение заболевания связывают с транспланцентарным механизмом заражения, отдалёнными последствиями которого могут быть тугоухость, ретинит с потерей зрения, задержка нервно-психического развития ребёнка [1, 2, 5]. ЦМВ-инфекция у новорождённых детей часто ассоциируется с пролонгированной желтухой в первые месяцы жизни и нередко сопровождается гепатолиенальным синдромом, гиперферментемией, холестазом, может наблюдаться ахолия как результат формирующейся гипоплазии желчных протоков [1, 3, 5, 7, 10, 18, 20]. При CMV-гепатите отмечается преобладание уровня АсАТ над показателями АлАТ, что, вероятно, обусловлено глубокими ультраструктурными нарушениями в клетках ГБС, индуцированными цитомегаловирусом [3, 5, 21]. Морфологические изменения при ЦМВ-поражении печени описываются в виде гигантоклеточного метаморфоза, холестаза, умеренной портальной воспалительной инфильтрации и формирующегося фиброза [18]. Специфическая для цитомегаловирусной инфекции гигантоклеточная трансформация эпителия междольковых желчных протоков и гепатоцитов обозначается термином «совиный глаз» и определяется спустя 6–8 недель после дебюта заболевания. В дальнейшем цитомегалические клетки подвергаются апоптозу и элиминируются, в этой связи в гепатобиоптате обычно обнаруживаются единичные подобные клетки, результаты такой находки представлены на рисунке 5. По данным исследователей, летальность при гепатите цитомегаловирусной этиологии достигает 7,7% и является следствием развивающейся недостаточности печени при тяжёлой форме ЦМВ-инфекции, а также при формировании цирроза печени [3, 11, 21].

В структуре неонатальных гепатитов ВГС диагностируется в 26% случаев, что совпадает с нашими исследованиями [3, 22]. НС-вирусная инфекция у детей раннего возраста принимает хроническое малосимптомное течение, торпидное к лечению [6]. На территории РФ у беременных женщин доминирует генотип 3а, а у детей первого года жизни выявлена тенденция к преобладанию 3а генотипа (47,6%) над 1в (38,1%) [6, 12]. В возрасте 2–9 месяцев жизни острый гепатит С протекает в безжелтушной или субклинической форме, гиперферментемия отмечается в 100% случаев, а увеличение размеров печени регистрируется только у 47,6% детей [6]. Мы наблюдаем гепатомегалию в дебюте заболевания у всех больных, а повышение уровня трансаминаз у 87,8% детей после 3 месяцев жизни

совпадает со сроками завершения инкубационного периода НС-вирусной инфекции.

Проведённый сравнительный анализ клинкоморфологических данных позволил выявить отличительные особенности дебюта поражений печени при врождённом гепатите С и цитомегаловирусной инфекции. Дифференциальная диагностика гепатитов у детей первого года жизни должна осуществляться по этиологическому принципу, поскольку в дальнейшем этот шаг поможет врачу подобрать адекватный протокол лечения.

Выводы

1. «Визитной карточкой» цитомегаловирусного гепатита у детей первого года жизни является затяжная желтуха, холестаза, гепатолиенальный синдром, ранний дебют заболевания с повышением уровня трансаминаз и доминированием уровня АсАТ. Синдромокомплекс гепатита протекает на фоне энтероколита, перинатального поражения ЦНС, миотонического и гидроцефального синдромов, пирамидной недостаточности, увеличения двух и более групп лимфатических узлов. При CMV-гепатите в сравнении с врождённым гепатитом С достоверно чаще диагностируются нормохромная анемия 1–2 степени, тимомегалия и гастро-эзофагальный рефлюкс.

2. Нарушения морфологической структуры печени при ЦМВ-инфекции характеризуются не только некрозо-воспалительными изменениями. При CMV-гепатите отмечаются проявления внутрипеченочного холестаза, возможно прогрессирование заболевания до тяжелой стадии фиброза и нарушение метаболизма железа с формированием гемосидероза гепатоцитов.

3. Врождённый гепатит С дебютирует атипично, протекает как первично-хронический гепатит с преобладанием картины слабовыраженного фиброза.

4. При ЦМВ-инфекции поражение ГБС может прогрессировать до стадии цирроза печени, а в течение первого года жизни от печёночной недостаточности погибает 7,1% детей. У больных с врождённым гепатитом С случаи летального исхода не зарегистрированы.

Литература

1. Гриноу, А. Врождённые, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.
2. Геппе, Н.А. Поражение гепато-билиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях / Н.А. Геппе, О.С. Нестеренко, И.Н. Воложук // Детский доктор. — 1999. — Декабрь. — С. 30–33.
3. Ефремова, Н.А. Клинико-лабораторные особенности неонатальных гепатитов различной этиологии / Н.А. Ефремова [и др.] // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 8–11.
4. Романенко, В.В. Современные эпидемиологические особенности гепатита В в Свердловской области / В.В. Рома-

ненко [и др.] // Тезисы докл. Российской научно-практич. конференции «Вирусный гепатит В — диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg)». — М., 19–20 мая 2004. — С. 151–153.

5. Русанова, Н.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни / Н.Н. Русанова, С.Н. Теплова, С.А. Коченгина — СПб.: Лань, 2001. — 136 с.

6. Горячева, Л.Г. Диагностика и лечение вирусных гепатитов В и С у детей раннего возраста / Л.Г. Горячева, И.В. Шилова // Врач. — 2006. — № 8. — С. 32–35.

7. Shibata, Y. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis / Y. Shibata [et al.] // Microbiol. Immunol. — 2005. — № 49 (8). — P. 771–777.

8. Ornoy, A. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy / A. Ornoy, O. Diav-Citrin // Reprod Toxicol. — 2006. — № 21 (4). — P. 399–409.

9. Kurath, S. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review / S. Kurath [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2010. — № 16 (8). — P. 1172–1178.

10. Goedhals, D. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice / D. Goedhals [et al.] // J. Clin Virol. — 2008. — № 43 (2). — P. 216.

11. Чуелов, С.Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Б. Чуелов. — М., 2009. — 38 с.

12. Ершова, О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С. Активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Н. Ершова. — М., 2006. — 39 с.

13. Пучков, Ю.Б. Морфофункциональная характеристика печени при хронических вирусных гепатитах В и С у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Б. Пучков. — Хабаровск, 2005. — 22 с.

14. Knodell, R.S. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic active hepatitis / R.S. Knodell [et al.] // JAMA. — 1985. — P. 627.

15. Desmet, V.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.J. Desmet [et al.] // Hepatology. — 1994. — № 19. — P. 1513.

16. Murray, K.F. Neonatal hemochromatosis / K.F. Murray, K.V. Kowdley // Pediatrics. — 2001. — V. 108. — P. 960–964.

17. Серов, В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В.В. Серов, К. Лапиш. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.

18. Комарова, Д.В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени / Д.В. Комарова, В.А. Цинзерлинг. — СПб.: Сотис, 1999. — 245 с.

19. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 864 с.

20. Passos, O.A. Neonatal cholestasis and cytomegalovirus infection: clinical and histopathologic forms / O.A. Passos [et al.] // J. Pediatr (Rio J). — 1996. — № 72 (3). — P. 159–163.

21. Ожегов, А.М. Клинико-цитохимическая характеристика и отдалённые последствия гепатита у детей грудного возраста с активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней хламидийной инфекцией / А.М. Ожегов [и др.] // Педиатрия. — 2000. — № 4. — С. 11–15.

22. Ушакова, Р.А. Особенности течения гепатита у детей первого года жизни, рождённых в группе риска перинатального инфицирования / Р.А. Ушакова, М.А. Шварц, С.Н. Тупоногов // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». — СПб., 5–6 октября 2011. — Т. 3, №3. — С. 98–99.

Авторский коллектив:

Ушакова Рима Асхатовна — доцент кафедры педиатрии и неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Уральской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел. 8-912-667-48-81, e-mail: nikolay_ushakov@olympus.ru

Ковтун Ольга Петровна — заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Уральской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор, проректор по науке Уральской государственной медицинской академии; тел.: 8(343)214-86-79, e-mail: kovtun@usma.ru

Валамина Ирина Евгеньевна — доцент кафедры патологической анатомии Уральской государственной медицинской академии, заведующая лабораторией гистологии центральной научно-исследовательской лаборатории Уральской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8(343)214-85-56, e-mail: ivalamina@mail.ru;

Блинкова Наталья Борисовна — старший научный сотрудник Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, к.м.н.; e-mail: nbkrohina@e1.ru

Крохалёва Ярослава Михайловна — заведующая отделением детской патологии областного управления здравоохранения Свердловского областного патолого-анатомического бюро; тел.: 8(343)240-43-93

Зигулева Лидия Максимовна — заместитель главного врача по педиатрии Областной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(343)240-58-03, e-mail: mail@odkb.ru

Шварц Марина Александровна — заведующая отделением раннего возраста Областной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(343)240-59-88, e-mail: mail@odkb.ru

Тупоногов Сергей Николаевич — хирург-онколог Областной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(343)240-57-80, e-mail: mail@odkb.ru

Николаева Альбина Михайловна — биолог лабораторного отделения детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(343)216-25-14, e-mail: mail@odkb.ru