

**ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ**

УДК: 6616.36-002-053.31-079.4

**КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ  
ВРОДЖЕНОГО ГЕПАТИТУ***Л.В. Колюбакіна, В.С. Хільчевська*Буковинський державний медичний  
університет МОЗ України  
(м. Чернівці, Україна)**Ключові слова:** новонароджені, вроджений гепатит, печінкова недостатність.**Резюме.** У статті представлено огляд літератури та клінічне спостереження новонародженого з вродженим гепатитом з виходом у цироз.**Вступ**

Вроджений гепатит (ВГ) - одна з найбільш складних діагностичних проблем у новонароджених та дітей першого півріччя життя. Під терміном ВГ розуміють гостре або хронічне запальне дистрофічно-проліферативне захворювання печінки, що виникає внутрішньоутробно або під час пологів [3, 5]. Проблема вроджених гепатитів є актуальною, оскільки пов'язана з великим спектром антенатальної патології, наростаючими показниками захворюваності, складністю діагностики та можливими несприятливими наслідками. Поширеність вродженого гепатиту становить 1 випадок на 5000 - 10000 живонароджених дітей. Раннє виявлення та верифікація патології не завжди є своєчасною, що може вплинути на прогноз та якість життя в подальшому. Клінічна маніфестація ВГ відбувається одразу після народження або в перші два-три місяці життя та супроводжується тяжкими порушеннями функції не тільки печінки, але й інших органів та систем [9, 11]. Розрізняють первинні захворювання печінки, коли її ураженню відводиться провідна роль, та вторинні, при яких патологічний процес є складовою частиною основного захворювання [2, 3].

Найбільш частою причиною ураження печінки в новонароджених виступають вірусні інфекції, а саме цитомегаловірус, вірус простого герпесу, вірус Епштейна-Барр, ентеровіруси, парвовірус, реовірус III типу, віруси гепатитів В і С, респіраторно-синтиціальний вірус, вірус папіломатозу людини. Провідними бактеріальними чинниками можуть виступати збудники сифілісу і лістерії, серед найпростіших – токсоплазма. За даними різних авторів, інфекційну природу захворювання можливо довести лише у 10,0-45,9% новонароджених з ВГ [2, 9]. До причин ураження печінки відносять дію гепатотоксичних

медикаментів, а також вплив продуктів ендогенного походження при захворюваннях спадково-генетичного характеру. Під маскою ВГ перебігають різноманітні спадкові порушення обміну речовин, наприклад, дефект обміну амінокислот (тирозинемія), вуглеводів (галактоземія, глікогена хвороба), жовчних кислот (хвороба Байлера), дефіцит  $\alpha$ 1-антитрипсину, муковісцидоз, гемохроматоз, гепатолентикулярна дегенерація або хвороба Уілсона та інші [4]. Доволі часто генез ВГ залишається нез'ясованим [5, 6].

Згідно сучасної класифікації виділяють гострий вроджений гепатит з цитолітичною формою або з цитолітичною формою і холестазом, а також, хронічний вроджений гепатит з наступними варіантами: персистуючий гепатит, активний гепатит з холестазом та активний гепатит зі швидким переходом у цироз [3].

Особливістю ВГ є варіабельність клінічної картини від безсимптомного перебігу до важких холестатичних форм з розвитком у паренхімі печінки фіброзу / цирозу [8]. Синдром холестазу клінічно проявляється в перші дні або тижні життя: жовтяниця різної інтенсивності з коливаннями рівня білірубіну, збільшення печінки, іноді селезінки, сеча набуває темного кольору, при типовому перебігу на 2-3-му тижні життя знебарвлюються випорожнення. Клінічну картину ВГ зазвичай доповнюють анорексія, здуття живота, в'ялість, блювання, зневоднення, затримка набутку в масі тіла, геморагічний синдром різного ступеня виразності, а також неврологічні порушення - гіпотонус кінцівок, гіпорексія, порушення смоктання і ковтання, летаргія, а іноді поява менінгеальних симптомів, судом.

Верифікація ВГ, не дивлячись на сучасні досягнення лабораторної діагностики, утруднена. Для виявлення збудника захворювання використовують специфічні вірусо-

логічні та імунологічні методи дослідження, з поєднанням прямих (визначення антигену, ДНК чи РНК збудника) та непрямих методів (ІФА – виявлення антитіл до збудника), які проводяться в динаміці паралельно з обстеженням матері. Біохімічні тести включають визначення загального білірубину та його фракцій, а також активності ферментів цитолізу і холестази: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), гамаглутамілтранспептидази ( $\gamma$ -ГТП), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ). Визначаються показники білково-синтетичної функції печінки: загальний білок та його фракції, фактори згортання крові. Результати окремих показників (наприклад, АЛТ) використовуються в якості маркерів ступеня пошкодження гепатоцитів печінки.

Скринінговим методом виявлення патологічних змін в печінці залишається ультразвукова діагностика (УЗД). У важких діагностичних випадках проводиться пункційна або оперативна біопсія печінки, яка через низку ускладнень і технічних недоліків рідко використовується в неонатальній та педіатричній практиці. Використання біохімічних неінвазивних маркерів фіброзу (FibroTest, ActiTest) при ВГ представляється недоцільним через недостовірність результатів при гострих гепатитах, позапечінковому холестазі, гострому гемолізі тощо [1].

Лікування ВГ є комплексним, патогенетично обґрунтованим, диференційованим залежно від переважання явищ холестази, цитолізу або дистрофії. Етіотропне лікування показано при інфікуванні збудниками герпесу, лістеріозу, сифілісу, токсоплазмозу. Дітям рекомендовано грудне вигодовування з підтримкою достатнього калоражу, крім випадків народження дітей від матерів з ВІЛ-інфекцією, гепатитом С та гострою цитомегаловірусною інфекцією. Останніми роками впроваджується лікувальне харчування з підвищеним вмістом середньоланцюгових тригліцеридів, які всмоктуються в кишечнику без участі жовчі [7]. При виборі харчування також повинні враховуватися ступінь і тривалість холестази, порушення розщеплення та всмоктування білків і вуглеводів. Патогенетично обґрунтованим при синдромі холестази є використання урсодезоксихолевої кислоти в дозі 20-30 мг/кг в 2-3 прийоми. При тривалому холестазі доцільний прийом жиророзчинних вітамінів А, Д, Е, К та ентерального введення лактулози. У разі необхідності в умовах реанімаційного

відділення проводиться підтримка гемодинаміки, дезінтоксикаційна терапія, часткове або повне парентеральне харчування, за показами – антигеморагічна, антибактеріальна терапія. Глюкокортикостероїди показані за умов розвитку цирозу. Також, при лікуванні ВГ необхідно виключити або обмежити застосування гепатотоксичних препаратів [10].

Прогноз ВГ залежить від ступеня ураження печінки на момент народження дитини. Відносно сприятливим є прогноз для форм із превалюванням синдрому холестази. Летальні наслідки зазвичай притаманні для випадків, що перебігають з ранніми ознаками гепатоцелюлярної недостатності [12].

**Мета дослідження:** акцентувати увагу лікарів на проблемах діагностики вродженого гепатиту на прикладі власного клінічного спостереження.

#### Результати дослідження

Під нашим спостереженням знаходилась новонароджена дівчинка з ВГ, що перебігав з цитолітично-холестатичним синдромом зі швидким виходом у біліарний цироз. Дитина народилась від IV вагітності, IV пологів в терміні гестації 38-39 тижнів з масою тіла 3250 г та довжиною тіла 54 см. Вагітність перебігала на фоні урогенітального уреаміазу. Оцінка за шкалою Апгар становила 7-8 балів. У пологовому будинку дитина знаходилась в палаті сумісного перебування з матір'ю. За календарем проведені щеплення проти вірусного гепатиту В, туберкульозу. На третю добу з'явилася жовтяниця, яка різко посилилася впродовж наступної доби, у зв'язку з чим дитина була переведена у відділення патології новонароджених ОДКЛ з діагнозом: Гіпербілірубінемія новонароджених нез'ясованої етіології. Загроза реалізації внутрішньоутробної інфекції з групи TORCH-інфекції.

Стан дитини при поступленні був розцінений як середньої тяжкості, що зумовлено гіпербілірубінемією, помірною неврологічною симптоматикою у вигляді симптому пригнічення. З анамнезу з'ясувалось, що в родині спостерігалися випадки сімейної гіпербілірубінемії зі сприятливим перебігом, також батьки є рідними сібсами (IV ступінь спорідненості), що не давало можливості виключити спадковий характер патології. Об'єктивно: клінічно жовтяниця 4-ї зони за шкалою Крамера. Вітальні функції не порушені. Живить

при пальпації м'який, не болючий, печінка виступала з-під краю ребрової дуги на 3 см, селезінка не пальпувалась. Сеча насичено жовтого кольору, випорожнення без особливостей.

У загальному аналізі крові при поступленні рівень гемоглобіну 152 г/л, еритроцити – 5,0 Т/л, КР – 0,91, ретикулоцити – 0,4%, тромбоцити – 279 Г/л, гематокрит – 0,38 л/л, лейкоцити – 10,2 Г/л, еозинофіли – 0%, паличкоядерні нейтрофіли – 14%, сегментоядерні – 40%, лімфоцити – 38%, моноцити – 8%, ШОЕ – 4 мм/год. Окремі еритроцити у вигляді овалоцитів. Осмотична резистентність еритроцитів – 0,34/0,26 % NaCl, що є підвищеним рівнем, притаманним для ураження печінки. При проведенні біохімічного дослідження крові виявлені наступні зміни: загальний білірубін – 354,9 мкмоль/л, прямий – 88,5 мкмоль/л, непрямий – 266,4 мкмоль/л, АЛТ – 1,2 мкмоль/год. мл, АСТ – 0,6 мкмоль/год. мл, глюкоза – 4,2 ммоль/л, загальний білок – 53,8 г/л, сечовина 3,7 ммоль/л, креатинін – 61,8 мкмоль/л, натрій – 140 ммоль/л, калій – 5,6 ммоль/л. С-реактивний протеїн негативний. Група крові у матері та дитини 0(I), Rh +. Імунохроматографічне дослідження (cito test): HbsAg, HBVcombo та HCV негативні. УЗД органів черевної порожнини: ознаки помірної гепатомегалії.

Впродовж трьох діб після поступлення загальний стан продовжував погіршуватися за рахунок наростання явищ гіпербілірубінемії, в'ялості, появи блювання, зниження толерантності до їжі, що було підставою для переведення до відділення інтенсивної терапії новонароджених. В динаміці стан дитини залишався важким за рахунок наростання неврологічної симптоматики, дихальних розладів, появи геморагічного синдрому, що потребувало протезування вітальних функцій. У зв'язку з розвитком поліорганної недостатності з ураженням ЦНС, дихальної, системи, печінки, нирок, розвитком спонтанного пневмотораксу, який супроводжувався явищами серцевої недостатності з клінікою обструктивного шоку, було накладено дренаж по Бюлау, продовжена ШВЛ, проводилась гемодинамічна підтримка, антибіотикотерапія, замісна терапія шляхом введення свіжозамороженої плазми.

Треба відмітити, що вже на 5-ту добу від поступлення за даними УЗД органів черевної порожнини відмічалось підсилення ехоцильності печінки, збільшення розмірів її часток

та поява біля печінки вільної рідини до 5 мл. За даним нейросонографії – ознаки дифузного ішемічного ураження паренхіми мозку. Ехо-кардіографія: кардіальної патології не виявлено.

Після стабілізації основних життєвих функцій та переведення у відділення патології новонароджених стан дівчинки впродовж наступного місяця залишався стабільно тяжким за рахунок гіпербілірубінемії, зниженої толерантності до їжі, білково-енергетичної недостатності, анемічного синдрому, неврологічної симптоматики у вигляді симптомів пригнічення, пониженого м'язового тону, гіпорексії. Досить швидко почали наростати симптоми печінкової недостатності, асцити та портальної гіпертензії.

У загальному аналізі крові весь цей період спостерігалася нормохромна анемія середнього ступеня, загальний лейкоцитоз, виразний зсув лейкоцитарної формули вліво з появою метамієлоцитів та зменшення кількості тромбоцитів. Показник ШОЕ не перевищував 7 мм/год.

Рівень білірубінемії коливався у межах 203,9-246,3 мкмоль/л, переважно за рахунок непрямой фракції, але рівень прямого білірубину постійно перевищував 20% від загального. Проте під час останнього місяця спостереження намітилась чітка тенденція до переважання фракції прямого білірубину. Інші показники біохімічного дослідження сироватки крові на етапі наростання симптомів печінкової недостатності: глюкоза – 3,4 ммоль/л (норма – 3,3-5,5 ммоль/л), загальний білок – 38,4 г/л (норма – 60-80 г/л), альбумін – 18,0 г/л (норма 35-50 ммоль/л), холестерин – 1,6 ммоль/л (норма – 3,6-7,0 ммоль/л), тригліцериди – 0,45 ммоль/л (норма – 0,4-1,8 ммоль/л), АЛТ – 2,2 мкмоль/год\*мл (норма до 0,68 мкмоль/год\*мл), АСТ – 1,2 мкмоль/год\*мл (норма до 0,50 мкмоль/год\*мл),  $\gamma$ -ГТП – 28 Од/л (норма до 30 Од/л), лужна фосфатаза – 953 Од/л (норма 250-750 Од/л), ЛДГ – 1151 Од/л (норма 210-420 Од/л), тимолова проба – 2 од. (норма – 0-6 Од.), сечовина – 5,1 ммоль/л (норма – 3,8-8,3 ммоль/л), креатинін – 81,2 мкмоль/л (норма – 44-110 мкмоль/л).

Отже, в динаміці параклінічно спостерігався цитолітичний синдром середньої активності (підвищення рівня АЛТ в 3-4 рази, ЛДГ у 2,5 рази), наростання рівня лужної фосфатази як маркера холестази, погіршення синтетичної функції за рахунок гіпоальбумінемії, гіпохолестеринемії.

Результати досліджень на TORCH-інфекції з визначенням рівня IgM до найбільш поширених інфекцій (ЦМВ, токсоплазма, ВПГ 1 та 2 типу, вірус Епштейна-Барр, уреоплазма, хламідія, краснуха) виявились негативними. Позитивними виявились титри IgG до вірусу простого герпесу 1 та 2 типу, цитомегаловірусу та токсоплазми.

Визначення хлоридів поту – 21,2 ммоль/л (в 400 мг). Вміст у сироватці крові  $\alpha$ 1-антитрипсину знаходився у межах вікової норми. Метаболічний скринінг (субстанції, що відновлюють сечу, уринолізіс): проби негативні. Дослідження спино-мозкової рідини: прозора, жовта, ксантохромія +, клітин немає, білок – 0,099%. Дослідження асцитичної рідини: прозора, жовта, реакція Рівальта негативна, білок – 0,33%; в нативному та пофарбованому препараті кількість клітин не має діагностичного значення, бактеріальні клітини не визначаються.

УЗД органів черевної порожнини та нирок в динаміці: розміри часток печінки продовжують збільшуватися, ехогенність підсилена, ехоструктура неоднорідна, біля печінки вільна рідина у великій кількості, жовчний міхур, селезінка, нирки без змін.

Дитина була неодноразово консультована вузькими спеціалістами та професорами кафедри, постійно проводився клінічно-лабораторний моніторинг. Дитина оглянута дитячим інфекціоністом кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ ім. А.І. Богомольця – заключення: Внутрішньоутробний гепатит з виходом у цироз. Печінкова недостатність, портальна гіпертензія, асцит.

Під час знаходження у лікарні проводи-

лася підтримуюча та замісна терапія, антибіотико-, гормонотерапія, парацетез. У комплексному лікуванні використовувалися ентральне введення жиророзчинних вітамінів, препаратів на основі лактулози, урсодезоксихолевої кислоти. Не дивлячись на проводимо терапію, наростали явища портальної гіпертензії, асциту, печінкової недостатності. На підставі проведеного клініко-параклінічного обстеження виставлено клінічний діагноз: Вроджений цироз печінки з високим ступенем активності, прогресуючий перебіг, паренхіматозна жовтяниця, портальна гіпертензія, асцит внаслідок перенесеної внутрішньоутробної TORCH-інфекції (P78.8). Ускладнення: Печінкова недостатність, ДВЗ-синдром, енцефалопатія, білково-енергетична недостатність. Патологоанатомічний діагноз: Вроджений біліарний цироз печінки. Ускладнення: Печінкова недостатність, паренхіматозна жовтяниця, холестаза, асцит, ДВЗ-синдром.

### Висновки

Таким чином, проаналізовано перебіг вродженого гепатиту з виходом у біліарний цироз у новонародженої дитини з швидкою негативною клінічною динамікою впродовж двох місяців життя. Клініко-анамнестичні дані, результати параклінічних досліджень свідчили, ймовірніше, про внутрішньоутробно перенесений гепатит, етіологію якого встановити не вдалося. Представлений випадок наочно відображає поліорганність ураження, складність диференційного пошуку щодо верифікації діагнозу та необхідність ранньої антенатальної діагностики захворювань та генетичного скринінгу.

### Література

1. Бабак О.Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №2. – С.5-17.
2. Басараба Н.В. Врожденный гепатит: современные подходы к диагностике и пути профилактики / Н.В. Басараба // Перинатология и педиатрия. – 2009. – №4. – С. 79-83.
3. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных: под ред. К.В. Орехова. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 252 с.
4. Володин Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома холестаза у новорожденных детей / Н.Н. Володин, А.В. Дегтярева, Ю.Г. Мухина // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т.2, №1. – С. 55-63.
5. Врожденные инфекции: учебн. пособ. / М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева, Л.В. Погорелова [и др.]. – Ставрополь: СПМА, 2011. – 184 с.
6. Ефремова Н.А. Особенности течения и исходы неонатальных гепатитов различной этиологии / Н.А. Ефремова, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина // Журнал инфектологии. – 2011. – Т.3, №4. – С. 75-77.
7. Неонатологія: навч. посіб.: за ред. Т.К. Знаменської. – К., 2012. – 476 с.
8. Подымова С.Д. Болезни печени / Подымова С.Д. – М.: ОАО „Издательство „Медицина”, 2005. – 768 с.
9. Хаертинов Х.С. Клинико-эпидемиологические особенности неонатальных гепатитов / Х.С. Хаертинов, В.А. Анохин, Э.Р. Низамова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, №6. – С. 921-926.
10. Шабалов Н.П. Детские болезни: учеб. – [5-е изд.]. – СПб.: Питер, 2004. – Т.2. – 736 с.

11. Idiopathic neonatal giant cell hepatitis presenting with acute hepatic failure on postnatal day one / KK Correa, P Nanjundiah, DD Wirtschafter [et al.]. // J. Perinatol. – 2002. – №3. – P.249-251.

12. Hannam S. Investigation of prolonged neonatal jaundice / S. Hannam, M. McDonnell, JM. Rennie / Acta Paediatr. – 2000. – Vol.89, №6. – P.694-697.

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ  
ВРОЖДЁННОГО ГЕПАТИТА**

*Л.В. Колюбакина, В.С. Хильчевская*

**Буковинский государственный медицинский  
университет МЗ Украины  
(г. Черновцы, Украина)**

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы и клиническое наблюдение новорожденного с врождённым гепатитом с исходом в цирроз.

**Ключевые слова:** новорожденные, врождённый гепатит, печёночная недостаточность.

**CLINICAL OBSERVATION  
OF CONGENITAL HEPATITIS**

*L.V. Kolyubakina, V.S. Khilchevska*

**Bukovinian State  
Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** In the article review of the literature and clinical case of congenital hepatitis in newborn with outcome to cirrhosis are presented.

**Keywords:** newborn, congenital hepatitis, liver failure.

---