

## Особливості перебігу хронічних гепатитів у дітей раннього віку

**О.Г. Шадрін**, д.м.н., професор, науковий керівник відділення,  
головний позаштатний спеціаліст МОЗ України з дитячої гастроентерології,

**А.А. Ковальчук**, к.м.н., с.н.с.,

**С.В. Дюкарева**, к.м.н., с.н.с.,

**Н.М. Басараба**, к.м.н., с.н.с.,

відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» НАМН України, м. Київ

**Н**адзвичайна актуальність захворювань печінки у дітей раннього віку пов'язана з прогресуючим перебігом захворювання, несвоєчасністю діагностики і низькою ефективністю лікування у дітей цієї вікової категорії. Хронічний процес у печінці супроводжується активацією фіброгенезу, що призводить до порушення структури сполучнотканинного каркаса органа. Ступінь порушення визначає функціональну неспроможність подальших процесів регенерації. Термінальна стадія ураження печінки, що має несприятливий перебіг і призводить до розвитку цирозу печінки, супроводжується розвитком печінково-клітинної недостатності з порушенням білково-синтетичної функції органа, розвитком портальної гіпертензії, кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу, асцити, печінкової енцефалопатії і летальних наслідків.

Проте останніми роками отримано дані про зворотність фіброзних змін у печінці, досліджено результати застосування різних варіантів антифібротичної терапії, що дає змогу підвищити ефективність лікування та поліпшити прогноз для хворих із хронічними хворобами печінки.

Відкриття вірусів – збудників гепатитів В, С, D і G, ідентифікація різних представників сімейства герпес-вірусів підтвердили той факт, що значна частина захворювань печінки у дітей раннього віку має інфекційну природу, а частота виникнення цирозу печінки, окрім інших чинників, визначається етіологією захворювання. Тому із впровадженням сучасних методів діагностики виникла необхідність не тільки уточнення етіологічної структури захворювань печінки, а й вивчення особливостей їх перебігу і факторів, що впливають на процеси формування фіброгенезу, цирозу, клініко-лабораторні прояви і перебіг захворювань печінки в ранньому віці. Саме це було метою нашого дослідження.

### Результати дослідження та їх обговорення

Для вирішення поставлених задач ми вивчали клініко-параклінічні особливості перебігу хронічних гепатитів у 24 дітей. З них на хронічний вірус-

ний гепатит В (ХВГ-В) страждали 5 дітей; на хронічний вірусний гепатит С (ХВГ-С) – 5 дітей; на хронічний активний гепатит (ХАГ) – 1 дитина; на хронічний гепатит, викликаний вірусом герпесу (ХВГ-HSV), – 1 дитина; на хронічний гепатит, викликаний вірусом цитомегаловірусу (ХВГ-СМВ), – 3 дитини; на криптогенний гепатит – 8 дітей; у 1 дитини був вроджений фіброз. Через унікальність цього випадку він був розглянутий окремо. Таким чином, у групі з 23 пацієнтів було 8 дітей (34,8%) віком 1-2 роки, 15 дітей (65,2%) віком 2-3 роки.

Більшість хворих – діти чоловічої статі, що відповідає даним літератури. Це може бути зумовлено локалізацією імунорегуляторного гена на Х-хромосомі [7]. Вікові особливості розподілу хворих пов'язані не лише зі змінами загальної реактивності та нейроендокринною перебудовою, а й з трансформацією процесу в імунотолерантній фазі, яка в середньому відбувається через декілька років після перинатального інфікування [1]. Слід зазначити, що з віком дитини зростають і ризики інфікування ХВГ-В. У перші роки життя інфекційний процес, як правило, перебігає в імунотолерантній фазі, без клінічних проявів захворювання, а поява клінічних проявів гепатиту не збігається з його початком. Лише у 1 дитини, хворої на ХВГ-В, в анамнезі були посилення на перенесений гострий вірусний гепатит. У 4 випадках (17,4%) даних щодо гострої фази перебігу не було, а клінічна картина ураження печінки мала вигляд первинно-хронічного перебігу, що є наслідком слабкої вираженості імунної відповіді на первинну агресію вірусу.

За даними літератури, ХВГ-В у дітей виникає внаслідок недостатності макрофагального захисту і формується в умовах дефіциту та дисбалансу клітинного імунітету, послаблення синтезу інтерферону, відсутності ефективного специфічного антитілотворення у відповідь на інфекцію вірусом гепатиту В (HBV) [1,7].

Найчастіше етіологічні чинники розвитку захворювань у дітей з хронічними гепатитами були невизначені. Серед гепатитів з невизначеною етіологією переважали криптогенні гепатити, які були діагностовані за відсутності серологічних маркерів ге-

патиту, ДНК-діагностики HBV і РНК-діагностики вірусу гепатиту С (HCV). Багатогранність етіологічних чинників у ранньому дитинстві і висока частка криптогенних гепатитів підтверджують проблемність діагностики на сучасному етапі і зумовлюють її актуальність. Певне місце посідає фактор інфікованості батьків у всіх групах дітей. Ці дані, які наводяться за оцінками фахівців, підтверджують високий ризик поширення вірусних гепатитів у майбутньому. Так, якщо врахувати, що жінки фертильного віку становлять 35% серед інфікованих HCV (зі щорічним рівнем фертильності 2%), за мінімальними підрахунками щорічно буде народжуватися від 10 до 60 тис. дітей, інфікованих HCV [6].

Поширення заходів інтенсивної терапії в акушерстві і неонатології, з одного боку, підвищили рівень виживання недоношених і новонароджених дітей із тяжкою перинатальною патологією, водночас значно зріс ризик перинатального інфікування вірусами гепатитів В і С. Інфікування під час інвазивного втручання (гемотрансфузія, інфузійна терапія, хірургічні втручання) спостерігалось у 1 (4,3%) дитини з ХВГ-В.

У дітей із хронічними гепатитами, етіологічними факторами яких були CMV- та HSV-інфекції, шляхи передачі були вертикальними. У дітей із криптогенними гепатитами визначення факторів інфікування являло значні труднощі.

Перебіг і наслідки захворювання печінки, викликаного HBV, багато в чому визначені взаємодією імунної системи організму дитини та вірусу. У ході природного перебігу хронічної HBV-інфекції виокремлюють кілька фаз, які не завжди послідовно змінюють одна одну. Фази захворювання характеризуються наявністю або відсутністю антигену, що входить до складу нуклеокапсиду HBV, – HBeAg (HBeAg-позитивний або HBeAg-негативний варіанти ХВГ-В), ступенем активності трансаміназ і рівнем вірусемії, а також гістологічною картиною захворювання (фаза імунної толерантності, імуноактивна фаза, стан неактивного носійства і фаза реактивації) (табл.).

За даними серологічного дослідження крові у 3 хворих на ХВГ-В діагностовано фазу реплікації вірусу, а у 2 – фазу інтеграції. HBeAg-позитивний гепатит виявлено у 3 (13,0%) обстежених, а HBeAg-негативний – у 2 (8,7%). Залежно від активності процесу хворі з ХВГ-В у фазі реплікації поділялися на: 1 дитину з помірною активністю, 1 дитину

з низькою (мінімальною) активністю і 1 дитину, у якої активності запального процесу не виявлено. За відсутності даних гістологічного дослідження біоптату печінки активність процесу оцінювали за рівнем активності трансаміназ.

У дітей раннього віку превалювали малоактивні форми захворювання (мінімальна і низька активність) – 15 дітей (65,27%), що збігається з даними літератури [1, 2, 4, 5]. Такому перебігу гепатиту відповідає досить слабо виражена клінічна симптоматика, що створює певні труднощі для діагностики ураження печінки у дітей раннього віку. Слід відзначити, що помірну й високу активність процесу виявлено у дітей до 1 року і чим менший вік дитини, тим більш високою була активність процесу.

Другою досліджуваною групою були хворі на *хронічний вірусний гепатит С* (5 дітей). Слід зазначити, що за даними літератури [3, 5], частота виникнення ХВГ-С у 10 разів вища, ніж ХВГ-В. У разі природного перебігу ХВГ-С у дорослих, за даними більшості авторів, виявлено низький спонтанний кліренс РНК HCV, проте у 70-90% випадків спостерігається перехід гострої фази захворювання в хронічну [8].

Також, за даними літератури, інфікування дітей внаслідок переливання крові або парентеральних втручань у 20-45% випадків усувається спонтанно, а частота переходу гострого гепатиту С у хронічний не перевищує 30% [4, 6]. Вірогідність розвитку цирозу печінки у дітей з ХВГ-С, за даними різних авторів, коливається від 0 до 10% [1, 3, 6]. Необхідно відзначити, що при перинатальному інфікуванні дітей HCV ймовірність спонтанного кліренсу РНК HCV на першому році життя є високою.

Гострий початок ХВГ-С із подальшою хронізацією процесу спостерігався у 1 дитини, якій була перелита кров і плазма. У решти дітей захворювання мало первинно-хронічний перебіг і було виявлено при обстеженні з приводу інших патологій. Саме з цієї причини встановити тривалість захворювання у 4 дітей із ХВГ-С було неможливо. У більшості дітей із ХВГ-С (4 дитини) захворювання характеризувалося субклінічним перебігом, що проявлялося переважно астеновегетативними розладами, незначним збільшенням печінки при нормальному або незначному підвищенні рівня активності трансаміназ крові.

*Перебіг HCV-інфекції* розділяють на 3 фази:

- I – гострий гепатит С (1-2 місяці);
- II – реактивація (розвиток клінічної картини хронічного ураження печінки – до 10 років);

**Таблиця. Критерії діагностики хронічного гепатиту залежно від фази перебігу захворювання**

Фаза хронічної HBV-інфекції	Активність АЛТ	Рівень ДНК HBV	HBeAg	HBsAg
Імунотолорантна фаза	Норма або мінімально підвищена	Високий	+	+
HBeAg-позитивний ХВГ-В	Підвищена	Високий	+	+
HBeAg-негативний ХВГ-В	Підвищена постійно	Середній	-	+
Носійство HBsAg	Норма	Низький або невизначений	-	+

Примітки: HBV – вірус гепатиту В; АЛТ – аланінамінотрансфераза; HBeAg – антиген, що входить до складу нуклеокапсиду HBV; HBsAg – поверхневий антиген HBV.

- III – латентна фаза (10 років і більше) або одужання, перебіг захворювання субклінічний або безсимптомний.

Отже, у дітей із ХВГ-С найбільш характерними ознаками були не клінічні симптоми й синдроми і навіть не рівень активності трансаміназ крові, а саме наявність серологічних маркерів HCV-інфекції і РНК HCV.

Таким чином, наявна тенденція до поступового зниження вмісту антитіл до HCV у всіх дітей від матерів із HCV-інфекцією. Тому контроль цього показника має проводитися у віці 3-6 – 12-18 місяців, а їх виявлення свідчить про захворювання дитини на гепатит С. Тоді як наявність РНК HCV свідчить про інфікування дитини, а тому контроль цього показника має проводитися у віці 3-6 – 12-18 місяців для визначення подальшої тактики ведення цієї дитини. Частота хронізації HCV-інфекції висока, однак ураження печінки, як правило, нетяжке.

*Хронічний активний гепатит* характеризується як хронічне прогресуюче запалення печінки невідомої етіології з перипортальним або більш поширеним запаленням, для якого характерні значна гіпергаммаглобулінемія, поява в сироватці крові широкого спектра автоантитіл, помірне збільшення активності трансаміназ (до 10 разів) і помірно виражений фіброз із порто-портальними септами. Основа патогенезу автоімунного гепатиту – генетична схильність організму людини до відповіді на деякі агенти зовнішнього середовища, які виконують роль тригерних факторів (пускових механізмів), здатних розгорнути автоімунні процеси, спрямовані проти компонентів мембрани гепатоцита. Роль тригерних факторів можуть виконувати попередні захворювання, зокрема і вірусні гепатити, токсичні речовини, ліки.

ХАГ, як правило, починається гостро, характеризується високою активністю запально-дистрофічних змін у печінці, значною кількістю позапечінкових проявів, має прогресуючий перебіг практично без періодів ремісій. Із позапечінкових проявів найчастіше відзначаються лихоманка, артралгії, поліморфні шкірні висипки, плеврит, перикардит, лімфаденопатія, васкуліти. Водночас зі значним підвищенням вмісту білірубину, рівня активності сироваткових амінотрансфераз, лужної фосфатази й інших ферментів печінки спостерігаються зміни імунологічного статусу. В крові можуть виявлятися ревматоїдний фактор, висока ШОЕ (до 60 мм/год). ХАГ був виявлений у 1 дівчинки 2,5 років на підставі сукупності показників:

- підвищений рівень активності трансаміназ;
- підвищений вміст автоімунних комплексів крові (антинуклеарних, антифосфоліпідних, анти-ДНК антитіл);
- виражений імунозапальний синдром (підвищення ШОЕ, показника тимолової проби, вмісту гамаглобулінів, циркулюючих імунних комплексів) з високою активністю процесу;
- відсутність маркерів вірусів гепатиту.

Клінічна картина була подібна до такої при гострому вірусному гепатиті, захворювання мало го-

стрий початок. В міру затухання запального процесу в печінці вираженість клінічних проявів поступово зменшувалася: так, астеничний синдром супроводжував весь перебіг захворювання, шкіра мала блідо-жовтушний колір (переважно – жовтушність склер), причому свербіння шкіри не було. Гепатомегалія – переважно за рахунок збільшення лівої частки печінки, яка мала щільну консистенцію (за даними УЗД). Помірна спленомегалія (збільшення на 1 см) відзначалася при збереженні еластичної консистенції (за даними УЗД). У дівчинки був виражений диспептичний синдром (знижений апетит, нудота, періодичний метеоризм і порушення випорожнень; больовий абдомінальний синдром (без чіткої локалізації), помірний геморагічний синдром (пальмарна еритема, поодинокі судинні зірочки). Етіологічний специфічний фактор виявити не вдалося.

Необхідно відзначити таке: якщо на ХВГ-В і ХВГ-С переважно хворіли хлопчики, то ХАГ ми спостерігали у дівчинки. Це відповідає даним літератури [1] і може бути генетично детермінованим та асоційованим із системою антигенів HLA.

У ряді інших випадків етіологічний фактор хронічного гепатиту виявити не вдалося (*криптогенний гепатит*). Тривалість таких гепатитів становила понад 6 місяців і більше, а клінічні прояви захворювання були неспецифічними, з ознаками запального захворювання печінки. При детальному обстеженні таких дітей вірусний характер захворювання не був доведений, а лабораторні показники свідчили про підвищену активність трансаміназ, незначне збільшення активності ферментів холестази. Однак у деяких пацієнтів були прояви «холестатичного типу» ураження печінки (надто виражене підвищення активності лужної фосфатази і гамаглутамілтранспептидази при нормальному або незначно підвищеному рівні білірубину в поєднанні з незначно або помірно збільшеною активністю трансаміназ у сироватці крові), більш характерного для хворих із первинним біліарним цирозом.

*Клінічна картина* у пацієнтів всіх груп характеризувалася значним поліморфізмом. Основними в клінічній картині захворювання були астеновегетативні розлади (втомлюваність, слабкість, емоційна лабільність, цефалгії), що є проявами хронічної ендогенної інтоксикації. Вираженість їх залежала від активності запального процесу в печінці і була значною у дітей з високою і помірною активністю гепатиту. Крім того, відносно добре самопочуття дітей в ранньому віці часто зумовлене адаптаційними і резервними можливостями дитячого організму, а не лише ступенем активності патологічного процесу.

За даними фізикального обстеження хворих, основною ознакою була гепатомегалія, яка стабільно тривала весь період спостереження у всіх дітей, а ступінь її вираженості не завжди співвідносився зі ступенем тяжкості захворювання. При високій активності процесу збільшення печінки супроводжувалося змінами її консистенції. Варто зазначити, що максимальне збільшення печінки було за раху-

нок правої частки органа. У хворих із малоактивним процесом у печінці, як правило, спостерігали збільшення правої частки на 1,5-2,0 см за відсутності змін її консистенції (при пальпації). У 6 дітей (26,1%) із хронічними гепатитами гепатомегалія супроводжувалася збільшенням селезінки, тобто спостерігався гепатолієнальний синдром.

Інтоксикаційний синдром був майже у всіх хворих, але ступінь вираженості його був найбільшим у дітей із високою і помірною активністю процесу (ХВГ-В, ХВГ-С, ХАГ, ХВГ-СМV і ХВГ-НСV). Лише у 5 (21,7%) дітей із криптогенним гепатитом спостерігався помірно виражений інтоксикаційний синдром, а у решти – незначно виражений, який характеризувався блідістю, млявістю, поганим апетитом, зригуванням, втратою маси тіла, м'язовою гіпотонією, гіпореклексією, здуттям живота, порушенням смоктання. У частини дітей відзначали низьку динаміку збільшення маси тіла, часто з розвитком гіпотрофії.

У дитини з ХВГ-В на першому році спостереження була різко і тривало збільшена печінка, але відносно швидко зменшилася вираженість низки клінічних проявів захворювання. Якщо в середньому тривалість ознак інтоксикації при загостренні процесу становила 22 дні, то у хворих в неактивній стадії – 17 днів.

Тривале збільшення розмірів печінки і вираженість метеоризму (80,0%) були причиною значного збільшення об'єму живота.

Холестатичні явища були притаманні 5 (21,7%) дітям із криптогенним гепатитом і 3 (13,0%) дітям із ХВГ-В і ХВГ-С та майже не були характерні для дітей із ХВГ-СМV і ХВГ-НСV.

Привертав увагу і розвиток геморагічних явищ: лише у 1 (4,3%) дитини з ХАГ спостерігалася носова кровотеча, разом з тим частота й вираженість позапечінкових ознак, таких як пальмарна еритема, судинні «зірочки» і венозні колатералі на животі і грудній клітці відзначалися у всіх дітей із ХВГ-В, у 3 дітей із ХВГ-С і тільки у 2 дітей (8,7%) із криптогенним гепатитом, хоча їх вираженість поступово зменшувалася протягом періоду спостереження.

Абдомінальний синдром був періодичним, здебільшого нелокалізованим, більш вираженим і тривалим у 5 (21,7%) дітей із ХВГ-В та хронічним криптогенним гепатитом і менш вираженим у 3 (13,0%) дітей із ХВГ-С.

Диспептичний синдром включав такі прояви, як блювання і зригування, кишкові кольки, метеоризм та бурчання у животі, порушення частоти, характеру та кольору випорожнень, патологічні зміни складу калових мас. Найбільш вираженим диспептичний синдром був у 5 (21,7%) дітей із ХВГ-В, 4 (17,4%) дітей із ХВГ-С і 4 (17,4%) дітей із хронічним криптогенним гепатитом.

Відносно швидко відновлювався апетит, але такі диспептичні явища, як закреп або розрідження випорожнень було тривалим, а у 8 дітей (34,8%) вони зберігалися протягом усього періоду спостереження.

У цілому клінічна картина хвороби, за винятком гепатомегалії, характеризувалася вираженою лабільністю клінічних симптомів, і чим більшою була активність процесу в печінці, тим більш вираженими були клінічні симптоми.

## Висновки

- Реалізація хронічних вірусних гепатитів у дітей відбувалася через інфікованість батьків, що підтверджує необхідність соціально спрямованої боротьби з цією інфекцією.
- У дітей раннього віку з вірусним ураженням печінки HBV і HVC превалює первинно-хронічний субклінічний перебіг захворювання, який проявляється переважно астеновегетативними розладами, незначною гепатомегалією при нормальних показниках (або незначному їх підвищенні) активності трансаміназ. Такий перебіг хвороби спостерігається у 4 (17,4%) дітей із ХВГ-В та у 4 (17,4%) дітей із ХВГ-С. Гострий початок захворювання на ХВГ-В було встановлено у 1 (4,3%) хворого. На ХВГ-В та ХВГ-С хворіють переважно хлопчики (17,4% і 13,0%).
- Автоімунний гепатит більш характерний для дівчаток, супроводжується гострим початком і характеризується спадковою схильністю до автоімунних реакцій. При автоімунному гепатиті превалював високоактивний процес із розгорнутою клінічною симптоматикою, представленою астеновегетативним, диспептичним та геморагічним синдромами, гепатоспленомегалією, проявами капіляриту, синдромами цитолізу, імуннозапальним процесом, меншою мірою холестазом та печінково-клітинною недостатністю. Підвищення рівня трансаміназ супроводжувалися підвищенням вмісту автоімунних комплексів крові і вираженістю імуннозапального синдрому при відсутності маркерів вірусів гепатиту.
- Усі діти з внутрішньоклітинним вірусним ураженням печінки (3 [13,0%] дітей із ХВГ-СМV і 1 [4,3%] дитина з ХВГ-НСV) мали помірну активність запального процесу з вираженими інтоксикаційними і астеновегетативними розладами, гепатомегалією і збільшенням активності трансаміназ. Холестатичний і геморагічний синдроми для цієї групи дітей були не характерними.
- Особливостями перебігу хронічних гепатитів невизначеної етіології у значної групи (8 [34,8%] дітей) є: неспецифічні клінічні прояви з переважанням астеновегетативного, інтоксикаційного і холестатичного синдромів при незначній гепатомегалії, помірній активності трансаміназ і ферментів холестази. Активність процесу при криптогенному гепатиті була мінімальною або низькою в 7 (30,4%) випадках і помірною в 1 (4,3%) випадку.

Робота над вивченням особливостей перебігу хронічних гепатитів у дітей раннього віку триває.

*Список літератури – в редакції*