

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ

Халит Саубанович Хаертынов*, Владимир Алексеевич Анохин, Эльмира Ригельевна Низамова

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Неонатальный гепатит — одна из наиболее актуальных проблем детей первого полугодия жизни. Под термином «неонатальный гепатит» понимают инфекционное поражение печени, развившееся антенатально или в первые 3 мес после рождения.

Наиболее часто поражение печени у новорождённых происходит при вирусных инфекциях, обусловленных цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, энтеровирусами, парвовирусом, вирусами гепатитов В и С. В настоящее время самая частая причина перинатального инфицирования — цитомегаловирус (1–2% всех новорождённых). Клиническую манифестацию врождённой цитомегаловирусной инфекции регистрируют в 10–15% случаев, при этом поражение печени отмечают у 40–63,3% детей. Вертикальная передача вирусов гепатитов В и С осуществляется преимущественно интранатально, реже — внутриутробно. Вертикальная трансмиссия других гепатотропных вирусов (А, D и E) происходит крайне редко. Под маской неонатального гепатита может протекать ряд наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями метаболизма различных видов обмена (аминокислот, углеводов, жёлчных кислот, липидов), недостаточность аргиназы, гемохроматоз и др.

Поражение печени может быть единственным проявлением перинатальной инфекции (при вирусных гепатитах В и С, герпесвирусных заболеваниях) либо присутствовать наряду с поражением других органов и систем (генерализованная форма при герпесвирусных заболеваниях, токсоплазмозе, бактериальных инфекциях). Для врождённых вирусных гепатитов В и С характерно преимущественно хроническое течение. Неонатальный гепатит, обусловленный вирусом простого герпеса, отличается острым течением с возможным развитием фульминантной формы заболевания. Цитомегаловирусный неонатальный гепатит характеризуется разнообразием клинических форм — от безжелтушных (с благоприятным исходом) до холестатических (с вероятностью формирования билиарной атрезии и цирроза печени).

Таким образом, различные по этиологии неонатальные гепатиты имеют свои клинико-эпидемиологические особенности. Существующий в настоящее время широкий спектр современных и высокоинформативных методов исследования позволяет определить как непосредственную причину неонатального гепатита, так и характер его течения.

Ключевые слова: неонатальный гепатит, эпидемиология, клиническая картина, диагностика.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NEONATAL HEPATITISES Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, E.R. Nizamova. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. Neonatal hepatitis is one of the most actual problems of children under 6 months of age. The term «neonatal hepatitis» includes infectious liver injury which develops in antenatal period or occurs during first 3 months of life. The most common causes of liver damage in newborns are viral infections including cytomegalovirus, herpes simplex virus, enteroviruses, parvoviruses, hepatitis B and C viruses. Nowadays the most frequent perinatal infection is cytomegalovirus (1–2% of all newborns). It manifests clinically in 10–15% of cases, with liver involved in 40–63,3% of cases. Mother-to-infant transmission of hepatitis B and C viruses is usually intranatal, transplacental transmission is rare. Mother-to-infant transmission of other hepatotropic viruses (A, D and E) is very rare. A number of hereditary diseases associated with metabolic disorders (amino acids, carbohydrates, lipids, bile acids) and enzyme deficiencies (arginase deficiency, hemochromatosis), etc. can mimic the clinical picture of neonatal hepatitis. Liver damage can be the only manifestation of perinatal infection (hepatitis B and C, herpes viruses) or come along with other organ damage (generalized herpes virus infection, bacterial infections, toxoplasmosis). Perinatal hepatitis B and C are usually chronic. Neonatal hepatitis caused by herpes simplex virus is usually an acute, possibly fulminant infection. Neonatal hepatitis caused by cytomegalovirus has a variety of clinical subtypes: from a non-jaundice type (with a good prognosis) to a cholestatic form (with possible formation of biliary atresia and liver cirrhosis). Thus, different neonatal hepatitises have their particular features. Wide spectrum of laboratory tests available nowadays allows to define the exact reason for neonatal hepatitis and its clinical course. **Keywords:** neonatal hepatitis, epidemiology, clinical features, diagnosis.

Неонатальный гепатит (НГ) — одна из наиболее актуальных проблем детей первого полугодия жизни. Термином «неонатальный гепатит» (синоним «фетальный гепатит») обозначают инфекционное поражение печени, развившееся антенатально либо в первые 3 мес после рождения. Сроки манифестации гепатита значительно варьируют в зависимости от этиологии и определяются, с одной стороны, сроками беременности, когда произошло инфицирование плода, с другой стороны — длительностью инкубационного периода. По этой причине в одних случаях

признаки НГ появляются практически с рождения, в других случаях — спустя недели и месяцы.

Этиология и эпидемиология НГ. Причины, приводящие к развитию НГ, разнообразны [1, 10, 16, 27]. Наиболее часто поражение печени у новорождённых возникает при вирусных инфекциях, обусловленных цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса, энтеровирусами, парвовирусом В19, вирусами гепатитов В и С. Роль некоторых вирусов не ограничивается развитием только инфекционного процесса, возможно формирование пороков развития различных органов и систем. Данные экспериментальных и клинико-морфологических исследований свидетель-

Адрес для переписки: khalit65@rambler.ru

ствуют о взаимосвязи между персистенцией некоторых вирусов (ЦМВ, респираторно-синцитиального вируса, вируса Эпштейна¹-Барр, а также реовируса 3-го типа) и формированием билиарной атрезии [40, 42]. В настоящее время самая частая причина перинатального инфицирования – ЦМВ, который выявляют у 1–2% всех новорождённых [12, 16, 22, 33–35]. Основным путём инфицирования при этом является гематогенно-трансплацентарный, который реализуется при развитии первичной инфекции у женщины на фоне повреждения плаценты с нарушением её барьерной функции. Возможен также восходящий путь заражения – при наличии ЦМВ в цервикальном и вагинальном секретах, а также через инфицированные околоплодные воды. Интранатально заражаются до 5–7% новорождённых, как путём непосредственного контакта с инфицированным материалом, так и при аспирации околоплодных вод, содержащих ЦМВ [6, 13]. В постнатальном периоде новорождённый заражается в 30% случаев от выделений матери, содержащих вирус: слюны, мочи, выделений из гениталий, грудного молока, крови [13].

Клиническую манифестацию врождённой ЦМВ-инфекции регистрируют в 10–15% случаев, при этом поражение печени выявляют у 40–63,3% детей [15, 20, 30, 33, 36].

Вероятность вертикальной передачи вируса простого герпеса (представителя семейства *Herpesviridae*) составляет от 1:2500 до 1:15 000 новорождённых, а возникающий при этом неонатальный герпес характеризуется высокой летальностью, достигающей 50–70% [16]. Доминирующую роль в развитии неонатального герпеса играет вирус простого герпеса 2-го типа, который обуславливает развитие заболевания в 70% случаев [26]. Чаще всего (60–70%) инфицирование вирусом простого герпеса происходит интранатально, возможно также заражение в виде восходящей инфекции. Трансплацентарная передача вируса простого герпеса происходит редко – при вирусемии у беременной в результате первичного инфицирования. Поражение печени при герпетической инфекции развивается достаточно часто и встречается как при локализованных, так и при генерализованных формах заболевания [16].

Важное место среди причин развития НГ занимают вирусы гепатитов В и С [11, 14]. Случаи развития врождённых гепатитов, обусловленных этими вирусами, в настоящее время редки, что вызвано различными причинами. При гепатите В это связано со снижением общей заболеваемости данной инфекцией вследствие вакцинации. Причём особенно эффективным способом перинатальной профилактики гепатита В оказалась комбинация активной и пассивной иммунизации, предупреждающая заражение ре-

бёнка в 90–95% случаев [24, 49]. В то же время, при отсутствии специфической профилактики риск инфицирования детей, родившихся от матерей, имеющих в сыворотке крови поверхностный антиген вируса гепатита В (Hb_sAg), зависит от активности инфекционного процесса: если женщина серопозитивна по антигену вируса гепатита В, не входящему в состав частиц Дейна (Hb_eAg , маркёр репликации вируса гепатита В), или в крови определяется дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) вируса гепатита В, то вероятность инфицирования новорождённого составляет 80–90%, если женщина Hb_eAg -серонегативна либо в крови отсутствует ДНК вируса гепатита В – 10–30% [7, 9, 41, 46, 48].

При гепатите С существует намного более низкая по сравнению с гепатитом В вероятность перинатального инфицирования, которая колеблется от 4 до 7% [9, 34, 40, 42]. Однако риск вертикальной передачи гепатита С возрастает в 4–5 раз при одновременном инфицировании беременной вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), что обусловлено более высокой вирусемией (РНК вируса гепатита С) при коинфекции [9, 31, 38, 42, 45]. Риск вертикальной передачи вируса гепатита С увеличивается при уровне вирусной нагрузки более 10^6 копий/мл [34]. Другим фактором риска вертикальной передачи гепатита С бывает длительный безводный период (более 6 ч с момента разрыва плодного пузыря) [9, 31]. Это особенно актуально при многоплодной беременности, о чём свидетельствуют наблюдения более частого инфицирования второго плода при двуплодной беременности, поэтому подобную ситуацию считают основанием для родоразрешения путём кесарева сечения [9, 25]. В случаях же одноплодной беременности способ родоразрешения существенно не влияет на вероятность передачи гепатита С от матери ребёнку [9, 14, 34, 38, 50]. В то же время, у женщин с сочетанием вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции плановое кесарево сечение снижает риск инфицирования ребёнка как вирусом гепатита С, так и ВИЧ [9]. Влияние на риск вертикальной трансмиссии гепатита С таких факторов, как уровень РНК вируса гепатита С и антител к нему в молозиве и грудном молоке, длительность грудного вскармливания, наличие кровоточащих трещин сосков, изучено недостаточно [9, 50]. Абсолютный запрет на грудное вскармливание действует только в случаях коинфекции вирусом гепатита С и ВИЧ либо вирусом гепатита В и ВИЧ [9]. Вертикальная передача вирусов гепатитов В и С осуществляется преимущественно интранатально, реже внутриутробно. Вертикальная трансмиссия других гепатотропных вирусов (А, D и Е) происходит крайне редко [40]. Кроме того, активно-пассивная профилактика гепатита В у новорождённых эффективно предупреждает развитие гепатита D. Вирус гепатита Е представляет большую опасность для беременных, приводя к наступлению летального исхода в 15–25% случаев, если инфекция развилась в III триместре

¹Примечание редакции. В русскоязычной литературе устоялось написание «Эпштейн», однако речь о британском враче М.А. Эпштейне (Michael Anthony Epstein).

беременности [14, 40].

Кроме вирусных поражений, НГ может развиться при ряде бактериальных инфекций, таких как листериоз, сифилис, стрептококковая инфекция (обусловленная стрептококком группы В), а также при инфекциях, вызванных бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, при развитии генерализованных форм заболевания (неонатальный сепсис).

Причиной НГ могут стать и простейшие, в частности *Toxoplasma gondii* при развитии острого токсоплазмоза у неиммунизированной беременной.

Механизмы повреждения гепатоцитов при НГ инфекционного происхождения различны. Возможны следующие варианты: прямое воздействие вируса (при герпесвирусных инфекциях) – вирусный цитолиз; опосредованное, через иммунную систему (при гепатите В) – иммунный цитолиз; смешанный вариант (при гепатите С) – вирусно-иммунный цитолиз.

По данным разных авторов, инфекционную природу заболевания можно доказать у 10–45,9% новорождённых с НГ [2]. В тех случаях, когда этиология НГ остаётся неустановленной, используют термин «идиопатический НГ» (группа недиагностированных инфекционных и неинфекционных заболеваний). Известно, что под маской НГ может протекать ряд наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями метаболизма, например аминокислот (тирозинемия и др.), углеводов (галактоземия), жёлчных кислот (болезнь семьи Байлер), липидов (болезни Гоше, Ниманна-Пика тип С и др.), а также недостаточность аргиназы, дефицит α_1 -антитрипсина, мукополисахаридозы, гемохроматоз и др. [6, 10]. Поскольку манифестация метаболических заболеваний возможна уже в периоде новорождённости, для определения причин НГ представляется важным проведение поиска как инфекционных, так и метаболических причин патологии печени.

Среди других вероятных неинфекционных причин НГ необходимо также отметить лекарственные поражения печени. Гепатотоксичность могут проявлять антибактериальные средства (макролиды, противотуберкулёзные, противогрибковые препараты), нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол, диклофенак) и др. Развитию лекарственных поражений печени у детей первых месяцев жизни может способствовать незрелость функциональных систем (низкая концентрация в печени цитохрома Р 450, глутатион-пероксидазы, глутатион-S-трансферазы, других ферментов), обеспечивающих клиренс эндогенных и экзогенных соединений [17].

Особенности течения инфекционных НГ. Поражение печени может быть единственным проявлением перинатальной инфекции (при вирусных гепатитах В и С, герпесвирусных заболеваниях) либо присутствовать наряду с поражением других органов и систем (генерализованная форма при герпесвирусных заболеваниях, токсо-

плазмозе, бактериальных инфекциях).

Клиническая картина НГ характеризуется значительной вариабельностью – от бессимптомного течения до тяжёлых холестатических форм с развитием фиброза и цирроза печени [6, 8, 10]. В то же время, существуют особенности течения НГ в зависимости от этиологии заболевания.

ЦМВ-генитум может протекать в безжелтушной и желтушной формах. Безжелтушная форма ЦМВ-гепатита характеризуется скудной клинической симптоматикой, самочувствие детей, как правило, не страдает. Повышение активности aminотрансфераз в крови в этих случаях может быть единственным доказательством развития гепатита. Активность aminотрансфераз повышается незначительно (в 1,5–2,0 раза), с преобладанием уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой (АЛТ) [18]. Прогноз заболевания обычно благоприятный.

Желтушная (холестатическая) форма ЦМВ-гепатита может протекать в двух вариантах: в первом случае отмечают острое течение с последующим выздоровлением, в другом – прогрессирующее хроническое течение с формированием цирроза печени вследствие развития облитерирующего холангита [18]. Желтушная форма ЦМВ-гепатита характеризуется иктеричностью кожных покровов, появляющейся в большинстве случаев уже с первых дней жизни, тёмной мочой, гепатоспленомегалией, умеренно выраженным нарастанием активности aminотрансфераз, повышением содержания билирубина в крови с преобладанием прямой фракции. Развитию холестаза, кроме инфекционных факторов, может способствовать отсутствие или снижение экспрессии некоторых мембраносвязанных белков транспортной системы гепатоцитов, таких как MDR3, MRP2, BSEP, осуществляющих перенос различных соединений (жёлчных кислот, фосфолипидов и др.) [4, 17].

Герпетический гепатит может развиваться как на 1-й неделе жизни (более характерно для вируса простого герпеса 1-го типа), так и позднее, на 2–3-й неделях (характерно для вируса простого герпеса 2-го типа), и характеризуется развитием желтушного синдрома, гепатомегалией, повышением в крови активности печёночных ферментов, количества прямой фракции билирубина. Исход герпетического гепатита может быть как благоприятным, когда выздоровление происходит в течение 3 мес [16], так и фатальным вследствие развития фульминантной формы заболевания, характеризующейся быстрым развитием печёночной недостаточности, геморрагическим синдромом, снижением в крови протромбинового индекса [23, 29]. Раннее назначение ацикловира при герпетическом гепатите увеличивает вероятность благоприятного исхода заболевания [32, 39].

Врождённый вирусный гепатит В протекает преимущественно в хронической форме. Его диагностируют у 90% детей, родившихся от НВ_eAg- и НВ_eAg-положительных матерей, и у 10–30% де-

тей, рождённых H_EAg-отрицательными женщинами [14, 28, 47]. Хронический гепатит В характеризуется непродолжительной иктеричностью кожных покровов и слизистых оболочек, гепатоспленомегалией (оба органа плотной консистенции), умеренно выраженной гиперферментемией, нарушением белковосинтетической функции печени в виде снижения количества общего белка крови, гипергаммаглобулинемией. В дальнейшем отмечают появление «внепечёночных признаков» (телеангиэктазий, пальмарной эритемы и др.). Возможно также возникновение геморрагического синдрома вследствие снижения белковосинтетической функции печени либо дефицита витамина К, развивающегося из-за нарушения процессов всасывания жирорастворимых витаминов в кишечнике при синдроме холестаза. Острая форма врождённого гепатита В встречается редко и манифестирует обычно в конце 2-го или начале 3-го месяца жизни развёртыванием классических признаков «печёночной желтухи» — иктеричности кожных покровов и слизистых оболочек, увеличения в размерах печени, селезёнки. В редких случаях возможно развитие фульминантной формы заболевания [2].

Исход врождённого гепатита В может быть различным. У 40% детей возможно полное выздоровление, у 15% заболевание быстро прогрессирует и приводит к смерти (при фульминантной форме), 45% детей умирают в дальнейшем вследствие формирования цирроза печени (при хронических формах) [2].

Врождённый вирусный гепатит С, как и врождённый гепатит В, характеризуется преимущественно хроническим течением (развивается в 80% случаев заболевания), протекающим бессимптомно, с формированием фиброза печени 1-й степени в 33% случаев у детей в возрасте до 3 лет [2]. Возможно развитие острого врождённого гепатита С с высоким риском летального исхода [34]. В 17% случаев врождённого гепатита С происходит спонтанная элиминация вируса из крови, тогда как у взрослых этот показатель не превышает 2% в течение 3 лет [34].

НГ при бактериальных инфекциях бывает, как правило, проявлением неонатального сепсиса, при котором, кроме поражения печени, отмечают патологию других органов и систем в форме пневмонии, энтероколита, менингита, а также признаки полиорганной недостаточности. При этом доминируют проявления холестаза: развивается гепатомегалия, повышаются в крови показатели прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, 5'-нуклеотидазы, холестерина и β-липопротеинов. Выявление признаков генерализованного инфекционного процесса в сочетании с признаками системного воспалительного ответа (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение содержания С-реактивного белка и прокальцитонина в крови, а также выделение микроорганизмов из крови и других эпителиев) — необходимое условие

для диагностики бактериального НГ [3, 21].

Диагностику НГ следует осуществлять в разных направлениях: в поисках, с одной стороны, инфекционных причин, с другой стороны — неинфекционных, в частности метаболических заболеваний, при которых поражение печени происходит в неонатальном периоде. Применительно к периоду новорождённости диагностический поиск прежде всего должен начинаться с установления характера гипербилирубинемии (с преобладанием конъюгированной или неконъюгированной фракции билирубина) — наиболее распространённого в этом возрасте признака поражения печени. Причины развития неонатальных гипербилирубинемий разнообразны: при неконъюгированных гипербилирубинемиях это различные гемолитические заболевания, в том числе гемолитическая болезнь новорождённых, желтуха грудного молока, синдром Криглера-Найяра; при конъюгированных — билиарная атрезия, синдром Алажиля, болезнь Кароли, инфекционные и метаболические заболевания.

Методы диагностики НГ включают проведение следующих исследований:

- *молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция)* — для выявления ДНК вирусов (герпесвирусов, вирусов гепатитов В, С и др.) в крови, а также с целью диагностики метаболических заболеваний; в настоящее время полимеразная цепная реакция занимает основное место среди «прямых» методов диагностики инфекционных заболеваний, поскольку позволяет диагностировать острую фазу заболевания, определять продолжительность виремии и эффективность проводимой терапии;

- *бактериологических* (посев различных биологических жидкостей и выделений больного на специальные среды) — для диагностики бактериальных инфекций, протекающих с поражением печени, в частности при развитии неонатального сепсиса;

- *реакции иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа* — с целью определения в крови «ранних» антигенов возбудителей различных инфекционных заболеваний: при вирусном гепатите В — H_EAg, при ЦМВ-инфекции — pp65 и др.; выявление в крови «ранних» антигенов, также как и определение ДНК возбудителя, служит маркёром активности инфекционного процесса, основанием для ранней диагностики и своевременного начала этиотропной терапии;

- *серологических (иммуноферментный анализ)* — для обнаружения в крови иммуноглобулинов класса М и низкоavidных иммуноглобулинов класса G (антител к вирусам и бактериям); однако необходимо отметить, что результаты серологических исследований при внутриутробных инфекциях могут быть малоинформативными из-за недостаточного синтеза иммуноглобулинов вследствие незрелости иммунной системы новорождённых, особенно у недоношенных;

- *биохимического анализа крови* — для выявления признаков гепатита (определение в крови

активности АЛТ и АСТ, маркёров синдрома холестаза — прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы) [4], а также для диагностики метаболических заболеваний: определение в крови содержания железа и ферритина (при подозрении на неонатальный гемохроматоз), α_1 -антитрипсина (для выявления недостаточности этого протеина), галактозы и галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (с целью диагностики галактоземии), аргиназы (при нарушении мочевинообразования) и др.;

- *инструментальных методов диагностики* (ультразвукового исследования и эластографии печени) — для оценки степени выраженности фиброза печени [5];

- *пункционной биопсии печени с проведением иммуногистохимического исследования* — для оценки сохранности структуры печени, характера течения заболевания (острое или хроническое), наличия или отсутствия фиброза, выявления маркёров микроорганизмов (антигенов и ДНК-вирусов) *in situ*, а также определения избыточного накопления в гепатоцитах различных веществ и соединений (гликогена, железа, меди и др.); данный метод диагностики может иметь решающее значение при проведении дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с клинической картиной гепатита и холестаза [14].

Патоморфологические изменения в печени при НГ определяются этиологическим фактором и характером иммунного ответа.

Для ЦМВ-инфекции характерно развитие гигантского метаморфоза гепатоцитов, эпителии жёлчных протоков и эндотелия с образованием гигантских цитомегалических клеток (ЦМВ-клеток), получивших название «совиный глаз». ЦМВ-клетки чаще обнаруживают в эпителии жёлчных протоков, реже — в капиллярах эндотелия и клетках паренхимы печени [44]. Однако вследствие медленной репликации ЦМВ обнаружить ЦМВ-клетки в печени можно только через 1-2 мес после инфицирования.

При герпетической инфекции отмечают дистрофические изменения гепатоцитов, а также очаговые некрозы [19]. Вирус простого герпеса — быстро реплицирующийся вирус, поэтому оказываемое им цитопатическое действие на поражаемые клетки выявляется уже через несколько дней после инфицирования. Возможно также формирование кальцификатов [37].

При вирусном гепатите В возможно несколько вариантов патоморфологических изменений [19]: при острых формах регистрируют дистрофические изменения в гепатоцитах, портальную инфильтрацию лимфоцитами, могут присутствовать очаговые некрозы; при фульминантной форме выявляют крупные очаги некрозов, в части случаев имеющие массивный характер; при хроническом течении отмечают фиброз вокруг центральных и в области портальных вен.

Суммируя всё вышесказанное, можно констатировать, что различные по этиологии НГ имеют свои клинико-эпидемиологические особенности.

Существующий в настоящее время широкий спектр современных и высокоинформативных методов исследования позволяет определить как непосредственную причину НГ, так и характер его течения (острое или хроническое), и сократить до минимума использование термина «идиопатический НГ».

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин В.А., Гумерова А.А. Вирусные гепатиты в структуре перинатальных инфекций // Рос. педиатр. ж. — 2002. — №2. — С. 32-34.
2. Басараба Н. Врожденный гепатит: современные подходы к диагностике и пути профилактики // Перинатол. и педиатр. — 2009. — №4. — С. 79-83.
3. Володин Н.Н., Дегтярёва А.В., Дегтярёв Д.Н. Основные причины желтух у новорождённых детей и принципы дифференциальной диагностики // Рос. вестн. перинатол. и неонатол. — 2004. — №5. — С. 18-23.
4. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы // М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 199 с.
5. Горячева Л.Г., Котиев М.Я., Ефремова Н.А. и др. Эластография печени в детской практике // Ж. инфектологии. — 2009. — Т. 1, №2/3. — С. 64-68.
6. Дегтярёва А.В., Мухина Ю.Г., Дегтярёв Д.Н. Синдром холестаза у новорождённых детей. Пособие для врачей. — М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Российский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 2011. — 36 с.
7. Еналеева Д.Ш. Современные аспекты естественного течения хронического вирусного гепатита В // Казан. мед. ж. — 2012. — №2. — С. 161-166.
8. Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. и др. Особенности течения и исходы неонатальных гепатитов различной этиологии // Ж. инфектологии. — 2011. — Т. 3, №4. — С. 73-77.
9. Игнатова Т.М. Хронический вирусный гепатит и беременность // Гепатол. форум. — 2009. — №3. — С. 2-11.
10. Каганов Б.С. Детская гепатология. — М.: Династия, 2009. — 575 с.
11. Ковалёва Т.А., Чуйкова К.И., Евтушенко И.Д., Мухачёва О.Г. Вертикальная передача вирусных гепатитов В и С при беременности: возможности профилактики // Гинекология. — 2011. — Т. 13, №2. — С. 24-28.
12. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В. и др. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии). Руководство для врачей. — М.: Медпрактика, 2001. — С. 64.
13. Кудашов Н.И. Цитомегаловирусная инфекция у новорождённых: диагностика и лечение // Леч. врач. — 2006. — №3. — С. 73-78.
14. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита / Под ред. А.А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 432 с.
15. Ожегов А.М., Мальцев С.В., Мякишева Л.С. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекции у детей первого года жизни // Педиатрия. — 2001. — №2. — С. 26-31.
16. Орехов К.В. Внутритрунные инфекции. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 252 с.
17. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004. — 301 с.
18. Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Кистенёва Л.Б. и др. Внутритрунная цитомегаловирусная инфекция. Мето-

- дические рекомендации (№12). — М.: Комитет здравоохранения правительства Москвы, 2001. — 32 с.
19. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. — СПб.: Элби, 2002. — 350 с.
20. Цинзерлинг В.А., Васильева Г.Г., Индикова М.Г., Попов С.Д. О взаимодействии цитомегаловирусной инфекции и иммунодефицитов // *Арх. патол.* — 1990. — №7. — С. 16–20.
21. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Неонатальный сепсис: клиника, диагностика и лечение // *Акад. мед. ж.* — 2001. — Т. 1, №3. — С. 81–88.
22. Яцук Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция // *Практика педиатра. В помощь врачу.* — 2009. — №10. — С. 5–12.
23. Benador N., Mannhardt W., Schranz D. et al. Three cases of neonatal herpes simplex virus infection presenting as fulminant hepatitis // *Eur. J. Pediatr.* — 1990. — Vol. 149, N 8. — P. 555–559.
24. Boot H.J., Hahnü S., Cremer J. et al. Persistent and transient hepatitis B virus (HBV) infections in children born to HBV-infected mothers despite active and passive vaccination // *J. Viral. Hepat.* — 2010. — Vol. 17, N 12. — P. 872–878.
25. Boxall E., Baumann K., Price N. et al. Discordant outcomes of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies // *J. Clin. Virol.* — 2007. — Vol. 38. — P. 91–95.
26. Enright A.M., Prober C.G. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention // *Semin. Neonatol.* — 2002. — Vol. 7, N 4. — P. 283–291.
27. Gallegos-Orozco J.F., Rakela-Brudner J. Hepatitis viruses: not always what it seems to be // *Rev. Med. Chil.* — 2010. — Vol. 138, N 10. — P. 1302–1311.
28. Chang M.H. Hepatitis B virus infection // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2007. — Vol. 12, N 3. — P. 160–167.
29. Cisneros-Herreros J.M., Herrero-Romero M. Hepatitis due to herpes group viruses // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* — 2006. — Vol. 24, N 6. — P. 392–397.
30. Hasosah M.Y., Kutbi S.Y., Al-Amri A.W. et al. Perinatal cytomegalovirus hepatitis in Saudi infants: a case series // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, N 3. — P. 208–213.
31. Indolfi G., Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection // *J. Med. Virol.* — 2009. — Vol. 81, N 5. — P. 836–843.
32. Kaufman B., Gandhi S.A., Louie E. et al. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 24, N 3. — P. 334–338.
33. Lauren N., Kimberlin D., Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2009. — Vol. 63, N 5. — P. 862–867.
34. Latifa T.F., Yeng, Susan M., Eve A.R. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus // *Hepatology.* — 2001. — Vol. 34. — P. 223–229.
35. Leung A.K., Saave R.S., Davies H.D. Congenital cytomegalovirus infection // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 95, N 3. — P. 213–218.
36. Lombardi G., Garofoli F., Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2010. — Vol. 23, suppl. 3. — P. 45–48.
37. Mannhardt W., Schumacher R. Progressive calcifications of lung and liver in neonatal herpes simplex virus infection // *Pediatr. Radiol.* — 1991. — Vol. 21, N 3. — P. 236–237.
38. Mariné-Barjoan E., Berrébi A., Giordanengo V. et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? // *AIDS.* — 2007. — Vol. 21, N 13. — P. 1811–1815.
39. Pilorget H., Estoup C., Mariette J.B., Fourmaintraux A. Neonatal herpes simplex hepatitis with favorable outcome after treatment with acyclovir // *Arch. Pediatr.* — 1994. — Vol. 1, N 9. — P. 822–825.
40. Ranger-Rogez S., Alain S., Denis F. Hepatitis viruses: mother to child transmission // *Pathol. Biol. (Paris).* — 2002. — Vol. 50, N 9. — P. 568–575.
41. Rauschenfels S., Krassmann M., Al-Masri A.N. et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia // *Eur. J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 168, N 4. — P. 469–476.
42. Roberts E.A., Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36, N 5, suppl. 1. — P. 106–113.
43. Schreiber R.A., Kleinman R.E. Biliary atresia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2002. — Vol. 35. — P. 11–16.
44. Simon M.W., McCracken G.H. Neonatal cytomegalovirus infection // *J. Ky. Med. Assoc.* — 1986. — Vol. 84. — P. 345–350.
45. Thomas S.L., Newell M.L., Peckham C.S. et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection // *Int. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 27, N 1. — P. 108–117.
46. Tremolada S., Delbue S., Ferrante P. Viral infections of the fetus and newborn infant // *Pediatr. Med. Chir.* — 2008. — Vol. 30, N 4. — P. 177–191.
47. Vranckx R., Alisjahbana A., Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates // *J. Viral. Hepat.* — 1999. — Vol. 6, N 2. — P. 135–139.
48. Wang Z., Zhang J., Yang H. et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HB_eAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HB_eAg passage through the placenta and the rate of decay in babies // *J. Med. Virol.* — 2003. — Vol. 71, N 3. — P. 360–366.
49. Wiseman E., Holden S. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience // *Med. J. Austr.* — 2009. — Vol. 4, suppl. 190. — P. 489–492.
50. Zanetti A.R., Tanzi E., Semprini A.E. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV. Congenital and other related infectious disease of the newborn. — Ed. Isa K. Mushahwar, 2007. — P. 153–171.