

Р. А. Ушакова, О. П. Ковтун, С. В. Пустынникова, О. П. Шеина

ОСОБЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ГЕПАТИТА С, АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

*Уральский государственный медицинский университет
Детская городская клиническая больница №9
г. Екатеринбург*

Аннотация

Проведен сравнительный анализ врожденного гепатита С (моно-ВГС) и гепатита С, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями (микст-ВГС). Выявлено, что при микст-гепатите отмечается высокая активность трансаминаз как в дебюте заболевания, так и в процессе проведения противовирусной терапии. Этот факт следует учитывать для коррекции протокола лечения гепатита С у детей.

Ключевые слова: дети, гепатит С, герпесвирусные инфекции.

За последние 20 лет наши представления об этиологии, клинико-лабораторной оценке тяжести поражений гепатобилиарной системы (ГБС) и формировании исходов у новорожденных и детей раннего возраста значительно расширились [1, 2, 3]. Внедрение в медицинскую практику современных, общедоступных серологических и молекулярно-биологических методов обследования позволило расширить горизонты этиологической расшифровки инфекционных заболеваний ГБС у детей [4, 5]. В настоящее время известен широкий спектр возбудителей, заинтересованных в формировании патологии печени у детей раннего возраста, а наряду с вирусами гепатитов В, С, D, G, TTV историческую нишу занимают представители семейства герпесвирусов, [6, 7]. Доля инфекционных факторов, принимающих участие в формировании патологии ГБС, составляет от 20,0% до 45,1% [8, 9]. Наблюдения в клинической практике убедительно демонстрируют тот факт, что возбудители бактериальных и оппортунистических инфекций вызывают заболевания не только у иммунокомпрометированных пациентов, но и у иммунокомпетентных людей [10, 11, 12].

Цель работы — выявить и описать клинико-лабораторные отличия врожденного гепатита С (моно-ВГС) и гепатита С, ассоци-

ированного в герпесвирусными инфекциями (микст-ВГС), у детей раннего возраста.

На базе консультативно-поликлинического отделения МАУ ДГКБ №9 г. Екатеринбурга проводили осмотр, мониторинг клинико-лабораторных синдромов поражения печени и катamnестическое наблюдение 43 детей до 36 месяцев жизни, страдающих ВГС. Верификация возбудителей вирусного гепатита В, С и TORCH-инфекций осуществляли методом ИФА с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с помощью комплекта оборудования Tecan Sunrise (Австрия). Выделение и амплификацию генетического материала возбудителей, взятых из разных биологических сред, проводили наборами АмплиСенс (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Реакция амплификации проходила в амплификаторах с активным регулированием «Терцик» (производство ДНК-Технология), согласно инструкции производителя наборов. Генотипирование вируса гепатита С, определение вирусной нагрузки гепатитов В и С, EBV, CMV и HHV6 проводили на многоканальном автоматическом анализаторе Rotor Gene-6000 (Австрия). Использовали наборы производства «Интерлабсервис» (Россия) для ПЦР-диагностики: «АмплиСенс HCV-генотип FL», «АмплиСенс HBV-монитор

FL», «АмплиСенс HCV-монитор FL» и «АмплиСенс EBVCMV/HHV6-скрин-FL». Методами ИФА- и ПЦР-диагностики выявляли маркеры следующих инфекций: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Hepatitis viruses B et C, Herpes simplex viruses Type 1 et 2, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus hominis, Human herpes viruses Type 6 et 7, Candida albicans, Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, Rotavirus, Rubella, Listeria monocytogenes, Human immunodeficiency virus. Статистическую обработку переменных проводили с помощью программы Statistica 6,0. Применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Анализ качественных и количественных признаков в двух независимых группах проведен с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса и двухвыборочного t-критерия соответственно. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Врожденный гепатит С диагностировали у 43 детей. В момент первого обращения за консультацией в возрасте 10,4 (95%ДИ:6,7-14,1) месяца у ¼ больных гепатитом были обнаружены маркеры репликации HС-вируса и ГВИ, в том числе: цитомегаловирус — 5, вирус Эпштейна-Барр — 4, герпес 6-го типа — 2 случая. В дальнейшем в группе комбинированных по этиологическому признаку гепатитов были отмечены рецидивы заболевания, в том числе у четырех детей — в результате суперинфицирования вирусами EBV и HHV6 типа по два случая.

В данном разделе представлены особенности течения моно-ВГС у 32 больных и микст-ВГС в ассоциации с ГВИ у 11 пациентов. Акушерский анамнез не отличался у пациентов обеих групп (табл. 1). Дети родились доношенными с нормальными весо-ростовыми показателями. Наблюдали атипичный вариант течения острого гепатита, увеличение размеров печени и селезенки.

Характерной особенностью микст-гепатитов стала гиперферментемия как в дебюте заболевания, так и в процессе проведения противовирусной терапии (ПВТ). Показатели АсАТ достигали уровня 149,0 (95%ДИ:109,9-188,1) и АлАТ 179,3 (130,3;228,2) ед./л при микст-ВГС и были достоверно выше в сравнении

Таблица 1

Клинические проявления врожденного гепатита С и гепатита С, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями

Признаки	Моно-ВГС, n32	Микст-ВГС, n11	t-test
	M (95%ДИ)		
Пол, % мальчики	43,8 14/32	36,4 4/11	—
Масса при рождении, грамм	3211,1 3034,5-3387,7	3305,2 3094,6-3515,8	—
Длина при рождении, см	50,9 49,9-51,8	51,6 50,3-52,9	—
Вес в возрасте 12 мес., грамм	10360,9 9917,0-10804,7	10245,4 9685,8-10805,1	—
Рост в возрасте 12 мес., см	75,8 74,9-76,7	75,7 74,1-77,4	—
Длительность желтухи, дни	17,3 7,4-27,2	9,7 3,7-15,7	—
Повышение уровня ферментов, %	100,0 32/32	100,0 11/11	—
Дебют гиперферментемии, мес.	6,4 5,2-7,6	4,7 3,4-6,1	—
Увеличение размеров печени, %	100,0 32/32	100,0 11/11	—
Размер правой доли печени, см	2,4 2,1-2,6	2,0 1,8-2,3	—
Размер левой доли печени, см	2,9 2,7-3,2	2,6 2,3-2,9	—
Увеличение размеров селезенки, %	37,5 12/32	45,5 5/11	—
Обнаружение антител аHCV, %	100,0 32/32	100,0 11/11	—
Длительность (мес.) обнаружения аHCV, Me (МКИ)	36,0 36,0-48,0	36,0 36,0-42,5	—

с моно-ВГС, где значения трансаминаз составили для АсАТ 90,7 (78,3;103,2) и АлАТ 100,4 (78,9;121,9) ед./л, $p=0,001$ (табл. 2). Результаты наших наблюдений отличаются от исследований, в которых описывают более доброкачественное течение микст-гепатитов ВГС и ГВИ [2, 13].

Генотипы HС-вируса распределились следующим образом: 1в генотип при моно-ВГС выявили в 46,0% и микст-ВГС — 40,0% случаев, 3а — соответственно 54,0% и 60,0% ($p > 0,05$). У пациентов обеих групп наблюдали

Таблица 2
Отличительные признаки врожденного гепатита С и гепатита С, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями

Признаки	Моно-ВГС n32	Микст-ВГС n11	t-test
	M (95%ДИ)		
Дебютный уровень АсАТ, ед./л	90,7 78,4-103,2	149,0 109,9-188,1	0,000
Дебютный уровень АлАТ, ед./л	100,4 78,9-121,9	179,3 130,3-228,2	0,001
Уровень АсАТ после ПВТ, ед./л	48,7 41,1-56,4	68,1 38,8-97,3	0,041
Уровень АлАТ после ПВТ, ед./л	38,4 31,0-45,8	82,5 40,1-124,8	0,001
Индекс АРР1 после ПВТ	0,3 0,2-0,4	0,4 0,2-0,6	—
Уровень ЩФ, ед./л	354,4 293,8-415,1	473,9 261,5-686,3	—
Показатель ГГТП, ед./л	22,0 9,9-34,2	23,1 15,1-31,2	—
Генотип, % – n/N	1в 46,0-12/30 3а 54,0-18/30	1в 40,0-4/10 3а 60,0-6/10	—
Вирусная нагрузка Vi, копий/мл	3,89·10 ⁶ 1,46·10 ⁶ -6,33·10 ⁶	1,41·10 ⁷ 4,80·10 ⁶ -3,30·10 ⁷	—
Вирусная нагрузка Vi, Mme/ml	9,73·10 ⁵ 0,36·10 ⁵ -1,58·10 ⁶	3,53·10 ⁶ 7,52·10 ⁵ -8,23·10 ⁷	—

высокую вирусную нагрузку, соответственно 3,89·10⁶ и 1,41·10⁷ копий/мл. Рецидивирующее течение гепатита отмечали в 90,9% случаев микст-ВГС в сравнении с моно-ВГС — 46,4%, p=0,005 (табл. 2).

При микст-ВГС в период активного течения заболевания чаще отмечали дебют лейкоцитоза (p=0,028) и нейтрофиллеза (p=0,003). По-видимому, данный феномен возникает под воздействием вирусов герпеса CMV или EBV, проявляющих тропность к холангиоцитам и вызывающих холангит, о чем пишут и другие исследователи [1, 3].

Вывод.

Для микст-гепатитов ВГС, ассоциированного с ГВИ, характерна высокая степень активности трансаминаз как в дебюте заболевания, так и в процессе проведения ПВТ, когда уровень АсАТ в 4,0-4,5 и АлАТ в 6,7-7,2 раза превышает показатели нормы в сравнении с моно-гепатитом — в 2,3-2,5 и 2,9-3,1 раза соответственно. Влияние герпесвирусов на характер течения ВГС является очевидным. Этот факт следует учитывать при коррекции протокола лечения гепатита С у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Достижения и перспективы развития гепатологии раннего детского возраста/А.В. Дегтярева, Е.В. Чеклецова, А.И. Чубарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — №4-1. — С. 13-19.
2. Особенности течения и исходы неонатальных гепатитов различной этиологии/Н.А. Ефремова, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, №4. — С. 73-77.
3. Трансплантация печени у детей: состояние проблемы/А.А. Баранов, С.В. Готье, Б.С. Каганов [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2003. — №1. — С. 39-45.
4. Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста/Т.В. Половцева, Н.В. Каражас, М.Ю. Калугина [и др.] // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, №2. — С. 51-53.
5. Bowden D.S. New developments in HBV molecular diagnostics and quantitative Serology/D.S. Bowden, A.J. Thompson // Hepatol. Int. — 2008. — Iss. 2. — P. 3-11.
6. Перинатальный гепатит В и С — проблемы диагностики, лечения и профилактики/И.А. Московская, З.С. Карпова, В.А. Наумова [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2003. — №16. — С. 909-914.
7. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis/Y. Shibata, N. Kitajima, J. Kawada [et al.] // Microbiol. Immunol. — 2005. — Vol. 49, Iss. 8. — P. 771-777.
8. Чуелов С.Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08/Чуелов Сергей Борисович. — Москва, 2009. — 38 с.
9. Congenital extrahepatic biliary atresia as a cause of cholestasis in newborns and infants/A. Liberek, M. Gora-Gebka, W. Bako [et al.] // Med. Wieku. Rozwoj. — 2006. — Vol. 10, Iss. 2. — P. 395-406.
10. Ковалева Т.А. Состояние иммунного статуса и его взаимосвязь с вирусной нагрузкой у женщин с ХГС в третьем триместре беременности/Т.А. Ковалева, К.И. Чуйкова // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, №2. — С. 7-12.
11. A perinatal cytomegalovirus infection in immunocompetent patient with chorioretinitis/S. Kanik-Yuksekk, B. Gulhan, H. Tezer [et al.] // J. Trop. Pediatr. — 2014. — Vol. 60, Iss. 5. — P. 401-403.
12. Ornoy A. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy/A. Ornoy, O. Diav-Citrin // Reprod. Toxicol. — 2006. — Vol. 21, Iss. 4. — P. 399-409.
13. Роль герпесвирусных инфекций в генезе хронического вирусного гепатита С при перинатальном инфицировании/А.Е. Лаврова, Л.Н. Варначева, Е.И. Шабунина [и др.] // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, №6. — С. 65-69.

Р. А. Ушакова, О. П. Ковтун, С. В. Пустынникова, Я. Б. Бейкин, Ю. Г. Лагерева

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, СТРАДАЮЩИХ ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

*Уральский государственный медицинский университет
Детская городская клиническая больница № 9
г. Екатеринбург*

Аннотация

Проведена оценка иммунного статуса детей первого года жизни, рожденных в группе риска перинатального инфицирования вирусами герпеса. При герпесвирусных гепатитах происходит адекватная мобилизация клеточного и гуморального звеньев. Моноциты выполняют внутриклеточный киллинг на высоком уровне по сравнению с группой контроля. У пациентов отмечается снижение уровня цитокинов IL8 и IL2. Показатели TGF- β 1 и гиалуроновой кислоты не различаются у здоровых детей и больных герпесвирусными гепатитами.

Ключевые слова: дети, цитокины, гепатит, цитомегаловирус, герпес шестого типа, Эпштейн-Барр вирус.

За последние 20 лет в эпоху экологических катастроф формирование патологии гепатобилиарной системы (ГБС) у младенцев является очевидным фактом и обусловлено активизацией возбудителей оппортунистических инфекций [1, 2, 3, 4]. В настоящее время на территории Российской Федерации и Свердловской области отмечается снижение регистрации случаев врожденного гепатита В, поскольку заболевание входит в перечень управляемых инфекций [5]. В современных условиях актуальность проблемы гепатитов у детей раннего возраста обеспечивается вирусами гепатита С, герпесвирусами и пр. [6, 7, 8, 9, 10].

Цель — оценить иммунный статус детей первого года жизни, рожденных в группе риска перинатального инфицирования герпесвирусами.

Программа клинических исследований одобрена Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (ректор — д. м. н., профессор Кутепов С. М.). Наблюдение и обследование 73 детей проводили в 2012-2013 гг. при наличии информированного согласия родителей. Верификация возбудителей вирусного гепатита В, С и TORCH-инфекций осуществлялась методами ИФА- и ПЦР-диагностики, использовались тест-системы фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и наборы «АмплиСенс» (производство ФГУН

ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва).

Исследование иммунного статуса пациентов проводили на базе КДЦ г. Екатеринбурга (главный врач, д. м. н., профессор Бейкин Я. Б.). Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Измерение оптической плотности проводили с помощью ИФА-ридера Multiscan EX («Thermo Electron Corporation», Китай). Содержание трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) определяли на спектрофотометре MultiscanEX, применяли диагностические тест-системы фирмы «Bioscience» (Германия — Австрия). Гиалуроновую кислоту выявляли наборами фирмы «Corgenix» (Германия — США).

При статистической обработке использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6,0. Применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me), межквартильного интервала (МКИ), среднего арифметического и 95% доверительного интервала (95%ДИ). Сравнительный анализ качественных и количественных признаков в двух независимых группах проводили с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса и двухвыборочного t-критерия соответственно. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.