



ГОО ВПО «Донецкий национальный
медицинский университет им. Горького»

Иммунологические нарушения реактивности организма при хроническом вирусном гепатите С у детей

Д. мед.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней
А.И.Бобровицкая

Директор НИИ РЗДПМ, доц. каф. акушерства, гинекологии,
перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО,
внештатный республиканский специалист по детской и
подростковой гинекологии МЗ ДНР, д. мед.н. **Е.В.Золото**

Заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских
инфекционных болезней, д.мед.н., профессор **Н.В. Лагунова**

Заведующая КДП НИИ РЗДПМ **В.Г.Воробьева**



Хронический гепатит С представляет по-прежнему важную медико-социальную проблему, что связано с его распространенностью (170 млн человек инфицированы вирусом гепатита С в мире), а также ростом хронических форм заболевания (75–85,7%). Обследовано 22 детей с перинатальным хроническим гепатитом С в возрасте 5–11 лет. Все дети получали комбинированную противовирусную терапию. В зависимости от генотипа длительность терапии составила 24 недели (II, III генотип) и 48 недель (I генотип). Контрольные обследования проводили до начала терапии, на 12-й, 24-й, 48-й (I генотип) неделе лечения. Критерием исключения из исследования было наличие РНК HCV на 24-й, 48-й неделе противовирусной терапии. В процессе проводимой терапии не выявлено повышения частоты встречаемости аутоантител и их влияния на исход проводимой терапии.



Цель исследования: определить этиопатогенетические особенности аутоиммунных нарушений и их роль в начале и исходе противовирусной терапии (ПВТ) у детей, имеющих перинатальный ХГС.



Материалы и методы исследования.

Обследованы 22 ребенка (13 мальчиков и 9 девочек) в возрасте 5–11 лет с ХГС, рожденные от HCV-позитивных матерей. Критериями вертикальной передачи HCV были: совпадение генотипа HCV с ранее известным генотипом матери; двукратное выявление HCV РНК в крови. Диагноз ХГС установлен в соответствии с Международной классификацией хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). Всем больным проведено стандартизованное обследование.



Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР проводили для определения в крови: РНК HCV («Ампли Сенс-200 HCV-240/440-ВКО», Россия); генотипирования HCV («Ампли Сенс-50-R», Россия). Количество РНК HCV менее 50 МЕ/мл было ниже предела чувствительности системы и расценено как неопределяемое.

Определение аутоиммунных компонентов в сыворотке крови проводили методом ИФА: антимитохондриальные – АМА-M2 субтипа (Orgentec, Германия), к микросомам печени и почек 1-го типа – анти-LKM-1, (IMMSO, США). Антинуклеарные антитела (ANA) выявляли с помощью двух ИФА-систем: ANAScreen к 8 основным разновидностям ядерных антигенов (RNP70, RNP/Sm, Sm, SS-B, Scl-70, centomerB, Jo-1S).

Результаты иммунологических параметров сравнивали с нормативными показателями, разработанными сотрудниками ФГБУ «ННИИ ДГ» МЗ РФ.

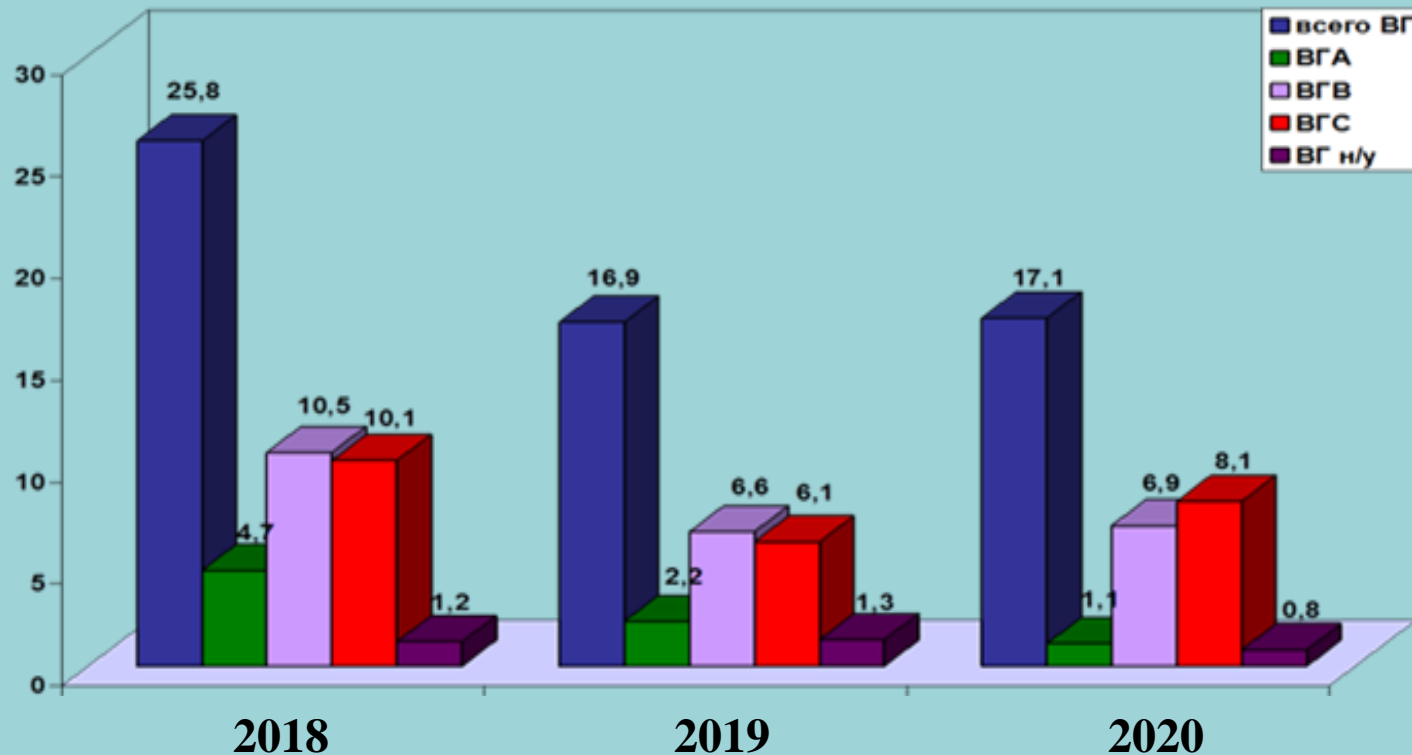


Все дети получали комбинированную ПВТ в соответствии с инструкцией, прилагаемой к препарату: 15 человек – интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (3 млн/м² через день) и рибавирин (15 мг/кг в сутки ежедневно), 7 детей – пегинтерферон альфа-2b (60 мкг/м² 1 раз в 7 дней) и рибавирин (15 мг/кг в сутки ежедневно). Для оценки эффективности ПВТ определяли РНК HCV и вирусологический ответ.

Варианты вирусологического ответа

Ответ	Определение
Ранний вирусологический ответ (РВО)	Неопределяемая РНК HCV или снижение вирусной нагрузки $>2 \log_{10}$ от начального уровня на 12-й неделе терапии
Непосредственный вирусологический ответ (НВО)	Неопределяемая вирусная нагрузка на момент окончания терапии
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	Неопределяемая вирусная нагрузка через 24 недели после окончания лечения
Нет ответа (НО)	Уровень РНК HCV падает менее чем на $2 \log$ от исходного уровня к 12-й неделе

Динамика заболеваемости вирусными гепатитами (показатель на 100 тыс. населения)



Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами (HVB / HVC) колеблется (10,5 -10,1%; 6,6 -6,1% и 6,9-8,1%)

Все дети получали комбинированную ПВТ. В зависимости от генотипа длительность терапии составила 24 недели (II, III генотип) и 48 недель (I генотип). Контрольные обследования проводили до начала терапии, на 12-й, 24-й, 48-й (I генотип) неделе лечения. Критерием исключения из исследования было наличие РНК HCV на 24-й, 48-й неделе ПВТ. За нормальные показатели аутоантител принимали данные условно-здоровых детей аналогичного возраста.

Установлено, что I генотип HCV наблюдался у 59,2 % (13) детей, II – 13,5 % (3); III – 27,3 % (6). Вирусная нагрузка HCV у всех детей была $800\ 000 \pm 15\ 000$ МЕ/мл.

В результате проведенной комбинированной ПВТ устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 63,6 % (14) детей, существенно выше этот показатель был у детей, имевших II/III генотипы – 28,1% (9) ($p=0,048$), у детей с I генотипом УВО регистрировался лишь у 40,6% (13).

Содержание аутоантител в сыворотке крови у детей ($M \pm m$).

Аутоантитела	Условно-здоровые дети (n=15)
АМА-М2, МЕ/мл	1,71±0,18
анти LKM-1, ФЕ/мл	8,07±0,80
ANA-коэфф. позитивности	0,31±0,02

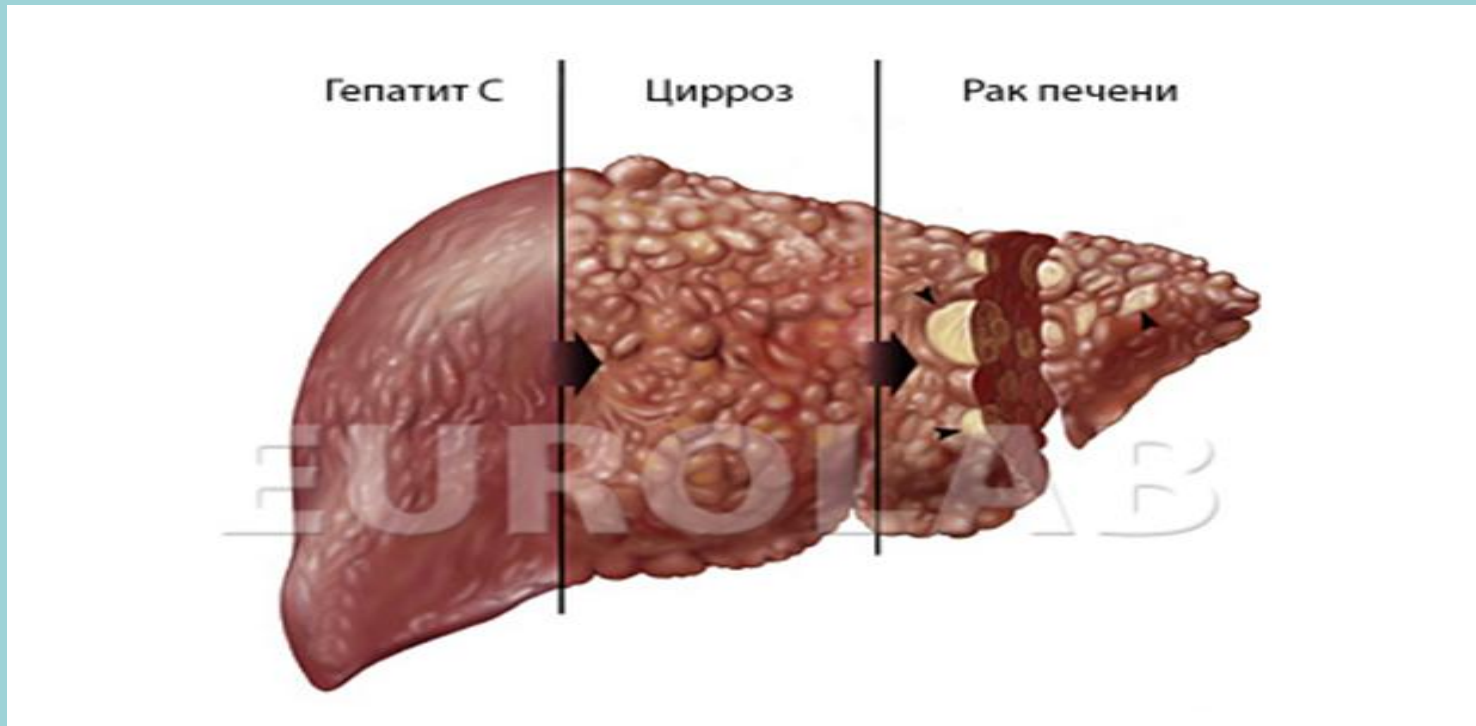
Отмечены изменения в цитокиновом профиле у больных с ХГС по сравнению с условно-здоровыми в виде повышения провоспалительного IFN γ и противовоспалительного IL4.

Показатели цитокинового профиля у детей с ХГС до начала ПВТ

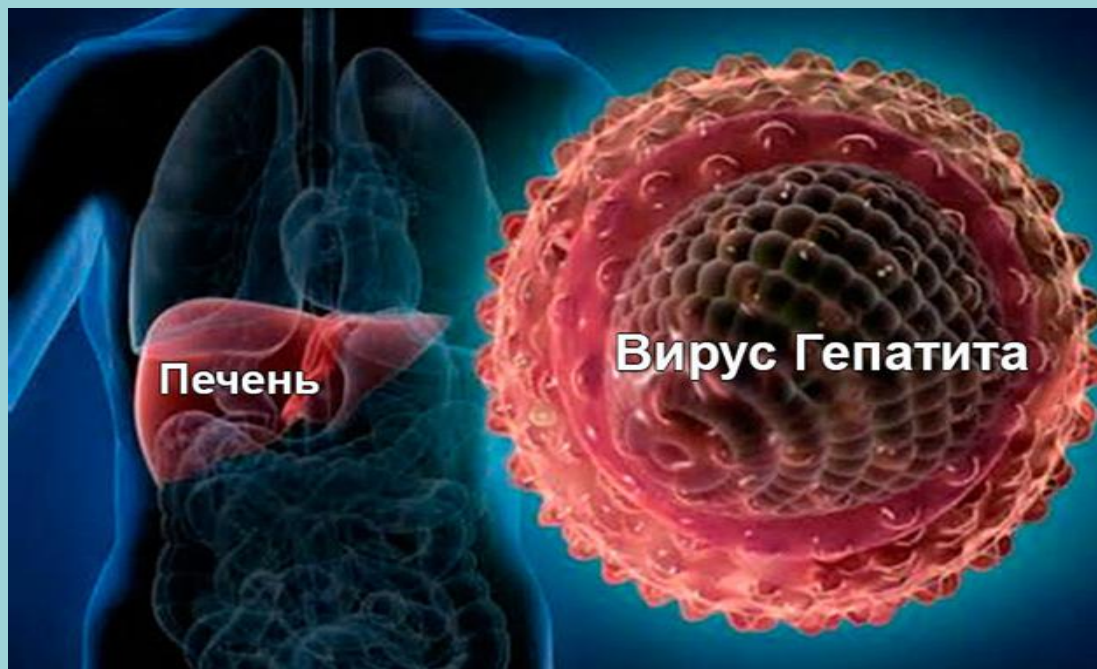
Показатели	n	M \pm m	Me	Q 25–75	p
Дети с ХГС					
IFN γ	27	206,333 \pm 70,57	84,25	8,71–171,8	0,010
IL4	27	382,05 \pm 96,19	91,8	8,71–831	0,008
Условно здоровые дети					
IFN γ	15	29,26 \pm 12,22	0	0–80,6	
IL4	15	75,27 \pm 26,46	21,5	7,1–134,7	

Примечание: p – достоверность различий между детьми с ХГС и условно-здоровыми детьми; M \pm m– среднее и стандартная ошибка среднего; Me – медиана; Q 25–75 – интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей).

Определено, что у детей при ХГС отмечалось повышение содержания аутоантител в сыворотке крови: АМА-M2 у 36,3 % (8), анти-LKM-1 – 22,7 % (5), ANA-KП – 54,5 % (12). При динамическом наблюдении на фоне ПВТ на 12-й и 24-й неделях не были установлены существенные изменения в данных показателях и их вклад в формирование вирусологического ответа.



Полученные нами данные подтверждают прямую взаимосвязь между НК-клеток и $IFN\gamma$, IL4. Определение высокой частоты аутоиммунных компонентов в крови сопряжено с преобладанием Th2-ответа, а при отсутствии других маркеров активации аутоиммунного ответа сочетание с высокой частотой выявления герпес-вирусов у наблюдаемых детей может свидетельствовать в пользу молекулярной мимикрии, когда вырабатываемые на инфекцию защитные антитела перекрестно взаимодействуют и могут индуцировать аутоиммунное повреждение тканей. В процессе проводимой ПВТ не выявлено повышения частоты встречаемости аутоантител и их влияния на исход проводимой терапии.



Таким образом, у детей с ХГС в силу анатомо-физиологических особенностей иммунной системы отмечается преобладание Th2-ответа, что способствует персистенции и высокой репликации HCV и может приводить к повышению аутоиммунных компонентов в крови, в отсутствии других маркеров аутоиммунного воспалительного процесса. Поэтому для принятия решения о проведении ПВТ детям дошкольного возраста с перинатальным ХГС необходимы комплексная оценка маркеров аутоиммунного воспаления и детекция герпес-вирусов в организме. Изолированное повышение аутоантител не следует расценивать как противопоказание к проведению, прерыванию ПВТ.

Благодарю
за
внимание!

