

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

На правах рукописи

Захарова Любовь Андреевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ
ГЕПАТИТОВ (В, С) У ДЕТЕЙ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ
(КЛИНИКА, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Безкаравайный Борис Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор
Бобровицкая Антонина Ивановна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01,
к. м. н. Вустенко В. В.

Луганск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. Некоторые аспекты проблемы хронических вирусных гепатитов В, С у детей.....	16
1.2. Информативные критерии для диагностики хронических вирусных гепатитов В, С у детей	25
1.3. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у детей	34
РАЗДЕЛ 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Материалы исследования.....	39
2.2. Методы исследования	42
2.2.1. Клинико-лабораторно-инструментальные методы исследования ...	42
2.2.2. Методы математической обработки лабораторных показателей	44
2.2.3. Статистические методы исследования	50
РАЗДЕЛ 3. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ	53
РАЗДЕЛ 4. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И С У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	62
4.1. Особенности клинического течения при различных вариантах хронического гепатита В и С у детей.....	62
4.2. Клинико-патогенетические особенности парентеральных гепатитов на современном этапе у детей.....	69
4.3. Характеристика гемограммы при хроническом вирусном гепатите В и С в фазе ремиссии у детей	79
4.4. Иммунологические изменения при ХВГВ и ХВГС у детей.....	92
РАЗДЕЛ 5. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С У ДЕТЕЙ	98

5.1. Катамнестическое наблюдение детей с хроническим вирусным гепатитом В, С в фазе ремиссии.....	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В последние годы хронические вирусные гепатиты (В, С) у детей привлекают особое внимание педиатров различных специальностей вследствие значительной распространённости, длительности течения и инвалидизации. Согласно данным ВОЗ приблизительно 150 млн. человек в мире инфицировано вирусом гепатита С (HCV) и 400 млн. – вирусом гепатита В (HBV). Частота острого вирусного гепатита В (ОВГВ) и острого вирусного гепатита С (ОВГС) в России невысокая – 0,3 на 100 тыс. детского населения, в ДНР – при ОВГВ 5,1 и ОВГС 0,21 (отчеты 2010–2020 гг). Более низкий показатель заболеваемости ОВГС и рост частоты первично хронических форм болезни является прерогативой детского возраста (Скрипченко Н.В. и соавт. 2017; Шамшева О.В. и соавт. 2021).

Вместе с тем хронический вирусный гепатит С (ХВГС) в структуре хронических поражений печени в настоящее время занимает лидирующую позицию (60–65 %), а показатели заболеваемости ХВГС последних 5 лет указывают на отсутствие существенной динамики (39,2–39,9 на 100 тыс. населения). В детском возрасте хотя показатели заболеваемости вирусным гепатитом С (HCV) значительно ниже (2,8–2,4 на 100 тыс. населения), однако это не снижает остроты проблемы ХГС в педиатрии.

Лидирующим путем инфицирования является перинатальный и приобретает в отдельных случаях прогрессирующий характер (Горячева Л. Г. и соавт. 2014; Учайкин В. Ф. и соавт. 2014; Белопольская М. А. и соавт. 2017; Шилова И. В. и соавт. 2021). Инфицированные вирусом гепатита В (HBV) дети раннего возраста в последующем имеют риск преждевременной смерти от осложнений (25,0 %); инфицированные вирусом гепатита С (HCV) – 40,0 % (Tang A. et al. 2018; Ахаладзе Д. Г., Рабаев Г. С. 2020).

Заболевание хроническим гепатитом В и С у детей также, как и у взрослых имеет прогрессирующий характер течения болезни (Учайкин В. Ф. и соавт. 2014; Белопольская М. А. и соавт. 2017). Лица, инфицированные HBV в раннем

возрасте, имеют 25,0 % риск преждевременной смерти от осложнений – цирроза и/или гепатоцеллюлярной карциномы (Ахаладзе Д. Г., Рабаев Г. С. 2020). Хронический вирусный гепатит С в течение 20–30 лет также приводит к развитию цирроза печени и гепатокарциномы у 10–40 % больных. Частота цирроза печени при хроническом гепатите В коррелирует с уровнем сывороточной ДНК HBV (Tang A. et al. 2018).

Различают три фазы хронической HBV-инфекции: иммунотолерантная, фаза иммунного очищения (иммуноактивная) и неактивная (Lok A. S., Mc Mahon B. 2004, Keefe E. B. et al. 2004). Инфицированные дети в раннем возрасте находятся в фазе иммунологической толерантности, которая характеризуется наличием «е» – антигена гепатита В (HBeAg), высоким сывороточным уровнем ДНК HBV ($> 10^5$ копий) и нормальными уровнями аланинаминотрансферазы (АлАТ).

На смену иммунотолерантности приходит фаза иммунологического очищения, по сути это и есть хронический гепатит В (повышение уровня сывороточных АлАТ и ДНК HBV, при биопсии печени выявляются признаки хронического гепатита).

Третья фаза неактивности – статус носителя HBsAg свидетельствует об очистке организма от HBeAg и появлении анти-HBe антител (HBeAg сероконверсия), характеризуется содержанием ДНК HBV в сыворотке крови $< 10^4$ копий/мл, нормальным уровнем АлАТ и минимальной гистологической активностью. Однако у некоторых пациентов в фазе иммунного очищения вирусы гепатит В мутируют, вследствие чего секреция HBeAg подавляется или он обнаруживается в незначительных концентрациях, тогда как интенсивность вирусной репликации может достигать высоких значений. Данная форма хронической HBV-инфекции называется HBeAg-негативным хроническим гепатитом В и ассоциируется с более тяжелым поражением печени, чем HBeAg-позитивный гепатит В.

Повышенная заболеваемость и распространенность хронических вирусных гепатитов В и С остается одной из наиболее актуальных проблем педиатрии в

связи с их отрицательным влиянием на состоянии здоровья детей, особенно, подросткового периода. По-прежнему в центре внимания ученых и работников практического здравоохранения являются вопросы ранней и дифференциальной диагностики как острых так и хронических вирусных гепатитов В и С. Это особенно важно для педиатров амбулаторно-поликлинического звена так как на высоком уровне сохраняется гипо- и гипердиагностика хронических вирусных гепатитов В и С у детей (Бегайдарова Р. Х. и соавт. 2016).

Поэтому во всем мире продолжают исследования самых различных аспектов проблемы HBV- и HCV-инфекции как у взрослых, так и у детей, в частности, неблагоприятных исходов (Gonzalez-Peralta R. P. et al. 2009, Goodma Z. D. et al. 2008). Многие вопросы проблемы вирусных гепатитов В и С у детей остаются не решенными.

Кроме этого при возникновении вирусных гепатитов В и С у детей, особенно раннего возраста, признана определяющая роль иммунной системы. Доказано, что тяжесть болезни, характер течения и исходы обусловлены характером иммунологического реагирования, а не наличием этиологического фактора – конкретного патогена. При этом необходимо учесть также и то, что в клинической медицине появилась проблема резистентности вирусов к лекарственным препаратам – новые стойкие типы вирусов (около 90 %), а арсенал противовирусных способов лечения остается малочисленным (Быханова Е. А. 2012, Connell L. E. et al. 2011, Chan O. K. et al., Иноятова Ф. И. и соавт. 2016).

Расширение в последние годы возможностей оценки иммунного статуса ребенка и более глубокое понимание иммунопатогенеза первичных и вторичных иммунодефицитов привел к подъему интереса относительно использования иммуноактивных препаратов в педиатрической практике. Для повышения функциональной активности иммунной системы широко используются иммунокорректоры – препараты, которые модулируют силу иммунного ответа.

Поэтому клиническое использование интерферона и его индукторов в настоящее время представляет одну из актуальных проблем педиатрии (Sorokman T. V. 2017, Леонова Г. Ф. 2017, Бегайдарова Р. Х. 2016).

Учитывая вышеизложенное, возникает необходимость внедрения в практическое здравоохранение неинвазивных эффективных методов профилактики и лечения как острых, так и хронических вирусных гепатитов В и С у детей.

Степень разработанности темы исследования. Повышенная заболеваемость и распространенность хронических вирусных гепатитов В и С особенно важна для педиатров амбулаторно-поликлинического звена, так как на высоком уровне сохраняется гипо- и гипердиагностика хронических вирусных гепатитов В и С у детей (Бегайдарова Р. Х. и соавт., 2016). Во всем мире продолжают исследования самых различных аспектов проблемы HBV и HCV-инфекции у детей: затяжное, хроническое течение болезни, носительство (HBsAg, HCV), неблагоприятные исходы (Gonzalez-Peralta R. P. et al., 2009, Goodma Z. D. et al., 2008). Многие вопросы проблемы вирусных гепатитов В и С у детей остаются по-прежнему не решенными. Расширение в последние годы возможностей оценки иммунного статуса ребенка и более глубокое понимание иммунопатогенеза первичных и вторичных иммунодефицитов привело к подъему интереса относительно использования иммуноактивных препаратов в педиатрической практике (Бегайдарова Р. Х., 2016, Sorokman T. V., 2017, Леонова Г. Ф., 2017, Волынец Г. В., 2019).

С учетом вышеизложенного возникает необходимость внедрения в практическое здравоохранение эффективных методов дифференциальной диагностики, лечения и реабилитации хронических вирусных гепатитов (В, С) и носительства (HBsAg, HCV) у детей.

Цель исследования: оптимизировать дифференциальную диагностику и повысить эффективность реабилитационных мероприятий при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии у детей на основе установленных особенностей патогенетических механизмов для предупреждения риска пролонгации болезни, развития осложнений, рецидивов и неблагоприятных исходов.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ особенностей течения острых вирусных гепатитов (В, С) у детей за период 2010–2020 г.
2. Выявить патогенетические особенности хронических вирусных гепатитов (В, С) в фазе ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) у детей.
3. Установить прогностическую значимость показателей общего реактивного потенциала организма; клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV).
4. Определить информативность моделей прогнозирования развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии у детей, используя ROC-анализ и построение ROC-кривых.
5. Изучить эффективность использования рекомбинантного интерферона - альфа-2b (подкожно и в виде ректальных суппозиториев) и индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии в зависимости от возраста.

Объект исследования: клинический и иммуно-биохимический статус детей при хронических вирусных гепатитах В и С в фазе ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV).

Предмет исследования: показатели клеточного и гуморального иммунитета; цитокиновый профиль; индексы эндогенной интоксикации; общий реактивный потенциал организма.

Научная новизна. Впервые для комплексной оценки общего реактивного потенциала (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ) использованы неинвазивные методы обследования, что позволило оптимизировать информацию о характере воспалительного процесса в организме при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии, носительстве (HBsAg, HCV).

Впервые разработана система диагностических критериев (алгоритм), позволяющая выявить на ранних этапах болезнь. Эффективность клеточного и гуморального звеньев иммунитета при HBV- и HCV-инфекции ограничена, а длительное воздействие инфекционного антигена на иммунную систему организма является предпосылкой для развития аутоиммунных реакций, осложнений, неблагоприятных исходов болезни. Объективная оценка клинико-лабораторных параметров у всех детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) в стадии ремиссии, носительстве (HBsAg, HCV) позволила выявить наличие воспалительного процесса различной степени выраженности.

Полученные результаты исследования расширяют представление о патогенезе пролонгации воспалительного процесса, прогнозирования риска развития осложнений, неблагоприятных исходов необходимости дифференцированного подхода к лечению, реабилитации при хронических вирусных гепатитах (В, С) в стадии ремиссии, носительстве (HBsAg, HCV) у детей.

Предложенный практическому здравоохранению алгоритм дифференцированного подхода к ранней дифференциальной диагностике хронических вирусных гепатитов (В, С), носительства (HBsAg, HCV), лечения, реабилитации на основе научно-обоснованных критериев комплексной оценки общего реактивного потенциала (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), процессов тканевой дегенерации, уровня эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИМ, РОИ, ИРО, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ), клеточного (Т- (CD3+, CD4+ и CD8+), гуморального (В-системы (IgA, IgM, IgG)) иммунитета, цитокинового профиля (ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6) позволит повысить эффективность реабилитации, предупредить развитие осложнения, неблагоприятных исходов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной задачи – оптимизация ранней дифференциальной диагностики, реабилитации хронических вирусных гепатитов (В, С) в стадии ремиссии, носительства (HBsAg, HCV). С целью предупреждения неблагоприятных исходов болезни следует

выявлять наличие в анамнезе следующих факторов патогенеза заболевания: а) со стороны матери: передача вируса от матери ребенку, инфицированность в III триместре; б) со стороны ребенка: недоношенность, затяжная гипербилирубинемия, отсутствие вакцинации против гепатита В. Для своевременной диагностики, профилактики развития обострения, рецидива и неблагоприятно исхода болезни у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) в стадии ремиссии, носительства (HBsAg, HCV) рекомендуется проводить оценку показателей спектра органоспецифических энзимов (АлАТ, АсАТ, коэффициента де Ритиса, ГлДГ, ЛДГ), иммунологического мониторинга (Т- (CD3+, CD4+ и CD8+) и В-системы (IgA, IgM, IgG)), состояния общего реактивного потенциала по данным расширенной гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), эндотоксикоза (ЛИИ, ИЛГ, ЯИЭ). В комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при хроническом вирусном гепатите (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) у детей целесообразно включение предложенного алгоритма наблюдения с определением показателей расширенной гемограммы. С целью прогнозирования развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С), носительстве (HBsAg, HCV) у детей, рекомендуется внедрение в работу практических врачей алгоритма дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С), носительства (HBsAg, HCV).

Методология и методы исследования. В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клинико-лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ретроспективное изучение некоторых клинико-патогенетических и лабораторных аспектов, особенностей и исходов острых вирусных гепатитов у 480 детей показало, что безжелтушные варианты регистрируются при вирусном

гепатите В в 48,8 % случаев, при вирусном гепатите С в 100 %. Разновидность вируса не определяет формирование клинического варианта болезни. Преимущественно болеют дети с 3 до 17 лет (ВГВ – 55,2 %; ВГС – 92,0 %), так как они больше подвержены риску инфицирования.

2. Формирование хронического течения болезни наблюдалось при вирусном гепатите В в 57 % случаев, гепатите С – 51 %. Динамическое наблюдение за 144 детьми с хроническим вирусным гепатитом (В, С) в фазе ремиссии позволило установить значимость различных факторов в этиопатогенезе заболевания: а) со стороны матери – передача вируса от матери ребенку – 45,8 % (ХВГВ), 18,8 % (ХВГС) случаев, инфицированность в III триместре беременности – в 18,8 % и 6,7 % случаев, соответственно ($p < 0,05$); б) со стороны ребенка – недоношенность, затяжная гипербилирубинемия, отсутствие вакцинации. Перинатальная HBV- и HCV-инфекция у детей протекала преимущественно персистентно с маловыраженными клиническими проявлениями и характеризовалась в последующем формированием первичного хронического вирусного гепатита.

3. Комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации у детей при хронических вирусных гепатитах (В, С), носительстве (HBsAg, HCV), отражает наличие неспецифической и специфической инфекционной эндогенной интоксикации. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и слабый Т-клеточный (CD4⁺) пролиферативный ответ на фоне недостаточности цитотоксического ответа Т-лимфоцитов (CD8⁺), способствует прогрессированию вторичной иммунной недостаточности и развитию осложнений специфического и неспецифического характера. Спектр показателей В-системы иммунитета имеет разнонаправленность в содержании иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Защита организма от инфекционного агента у всех детей осуществлялась преимущественно IgG.

4. Выявлено достоверное снижение противовоспалительных интерлейкинов ИФН- α , ИФН- γ на фоне увеличения ИЛ-1 β в 6,0 раз, ИЛ-6 – в 4,8 (ХВГВ); ИЛ-1 β – в 4 раза, ИЛ-6 – в 3,1 раза (ХВГС) по сравнению с показателями условно

здоровых детей ($p < 0,05$). При носительстве уровень ИЛ-1 β был в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 2,3 (HBsAg); ИЛ-1 β – в 2,2 раза и ИЛ-6 – в 1,9 раза (HCV) выше по сравнению с показателями условно здоровых детей, что свидетельствует о снижении противовирусной защиты организма ($p < 0,05$). Изменения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов и спектра органоспецифических энзимов свидетельствуют о незавершенности специфического воспалительного процесса.

5. Применение моделей прогнозирования с использованием ROC-анализа и построение ROC – кривых показало их высокую информативность при прогнозировании риска развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) у детей.

6. Использование рекомбинантного интерферона альфа-2b (подкожно, в виде ректальных суппозиториев) и индуктора эндогенного интерферона (тилорон) на этапе реабилитации при хронических вирусных гепатитах (В, С) у детей способствовало достижению длительной ремиссии воспалительного процесса.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Апробация работы проведена на 75-ом международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии и фармации» (г. Донецк, 2013 г.); 77-ом Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», посвященном 85-летию ДонНМУ (г. Донецк, 2015 г.); Международной научно-практической конференции «Здоровье людей – высшее благо общества» (г. Луганск, 2017 г.); 80-ом Медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк,

2018 г.); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать....болезнь» (г. Донецк, 2017 г.); II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2018 г.); III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2019 г.); Юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии, детской ортопедии и неврологии, проблемные вопросы лечения взрослых с заболеваниями нервной, костно-мышечной системы в бальнеологическом санатории» (г. Евпатория, 2020 г.); Международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет» (г. Грозный, 2020 г.); IV Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2020 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (г. Санкт-Петербург, 2020 г.); V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2021 г). Апробация работы проведена на заседании Апробационного семинара *по специальности «14.01.08 – Педиатрия»* ДС Д 01.009.01 (15.12.2021, протокол № 7), на заседании Ученого совета Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (02.02.2022, протокол № 6).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, проведен анализ клинико-лабораторных показателей, расчет и оценка индексов расширенной гемограммы, а также самостоятельно проведена статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и рекомендации. Диссертантом разработан алгоритм дифференцированного подхода к оценке клинико-патогенетических особенностей хронических

вирусных гепатитов (В, С), носительство (HBsAg, HCV), даны методические рекомендации для практического здравоохранения, подготовлены публикации и выступления на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 3 публикации, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в изданиях Луганской Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Внедрение результатов работы. По результатам диссертации оформлены методические рекомендации «Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей», утвержденные Министерством здравоохранения Донецкой Народной Республики.

По материалам диссертации в ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО зарегистрировано 1 рационализаторское предложение: «Определение уровня коммуникации педиатр – ребенок (родители), страдающий хроническим гепатитом в стадии ремиссии» (№ 6538 от 20.01.2022).

Результаты исследования внедрены в практику учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики: государственного бюджетного учреждения «Центр первичной медико-санитарной помощи № 1 г. Макеевки», государственного бюджетного учреждения «Городская детская клиническая больница № 5 г. Донецка», Центральной городской клинической больницы № 1 города Донецка.

Результаты исследования внедрены в процесс обучения студентов на кафедре детских инфекционных болезней, врачей-интернов, ординаторов по специальности «Педиатрия» и врачей-слушателей цикла повышения

квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии № 3 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Объем и структура диссертация. Диссертация изложена на русском языке на 188 странице печатного текста (основной объем – 145 страниц), включает в себя введение, раздел методологии и методов исследования, 3 раздела собственных исследований, заключение, список сокращений и условных обозначений, список литературы. В списке литературы приведено 365 источников, из них 229 – на кириллице и 136 – на латинице. Иллюстрации включают 27 таблиц и 13 рисунков (4 из которых занимают 4 полных страницы).

РАЗДЕЛ 1
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ХРОНИЧЕСКИХ
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Некоторые аспекты проблемы хронических вирусных гепатитов
В, С у детей

На современном этапе серьезной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой по-прежнему остаются вирусные гепатиты.

Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что более 2 млрд. человек имеют признаки текущей или завершившейся инфекции, обусловленной вирусом гепатита В и более 350 млн. составляют носители вируса (HBV); ежегодно умирает около 2 млн. человек. Приблизительно 500 млн. страдает хронической HCV – инфекцией; увеличилось количество больных ВГС с циррозом печени и смертность от осложнений портальной гипертензии [15; 35; 41; 42; 68; 155; 174; 202; 203; 257; 288; 312].

Возросшая значимость хронических вирусных гепатитов (В, С) в масштабах России обусловлена, прежде всего, высоким уровнем заболеваемости и ростом числа вирусоносителей (около 3–5 млн. гепатитов В, С); изменением структуры путей передачи возбудителя (инъекционное введение наркотиков, активная реализация полового пути) [46; 51; 54; 57; 99; 226; 272; 273; 275]. В общей структуре гепатитов у детей особое положение занимают вирусные гепатиты В, С. Заражение вирусом гепатита В является одной из самых частых причин развития парентеральных гепатитов у новорожденных и детей раннего возраста. Дети заражаются от матерей-носителей «е» – антигена вируса гепатита В (HBeAg). При наличии в крови матери только поверхностного антигена (HBsAg) риск заражения ребенка значительно снижается. Передача вируса гепатита С от матери к ребенку имеет частоту от 0 % до 41 %. Доказано, что только 5 % инфицированных

матерей, которые не инфицированы ВИЧ, передают инфекцию новорожденным [7; 25; 38; 44; 100; 105; 119; 298; 353; 357; 359; 360; 364]. Вирусная отягощенность матери является важным фактором риска при вертикальной передаче: известно, что ее вероятность больше, если концентрация РНК вируса гепатита С в сыворотке крови матери больше 10^6 – 10^7 copies/ml. Сопоставление степени передачи вируса выявило, что только у 2 из 30 женщин, передавших инфекцию ребенку, вирусная нагрузка составила меньше 10^6 copies/ml.

Клиническая картина вирусных гепатитов любой этиологии, как правило, предопределена инфекционным агентом, вызвавшим заболевание или вспышку [2; 9; 10; 11; 24; 28; 29; 251; 253; 254; 255]. Ведущие синдромы и симптомы вирусных гепатитов, обусловлены воспалительным процессом, холестазом, гепатолиенальным синдромом и геморрагическими проявлениями [6; 17; 21; 26; 30; 31; 52; 64; 65; 109; 143; 260; 261; 262; 278]. Особенности клинического проявления вирусного гепатита В у детей является наличие бессимптомного и хронического течения болезни; при гепатите С – клинические признаки болезни неярко выражены: в 25 % случаев наблюдается желтуха, менее выражены нарушения ведущих функций печени. Однако, в большинстве случаев (85 %) формируется хроническое течение болезни [1; 5; 18; 20; 22; 27; 37; 40; 43; 48; 108; 111; 112; 115; 116; 290; 291; 292; 295; 302].

Эпидемиологической особенностью вирусных инфекций с поражением печени является отсутствие инфицирования через грудное молоко новорожденных и детей раннего возраста [131; 139; 166; 167; 185; 206; 207; 210]. В тоже время, ВИЧ-инфекция у матери является противопоказанием для кормления грудью новорожденных [79; 154; 198; 316; 320; 358]. Поэтому при угрозе развития вирусных гепатитов у новорожденных и детей первых месяцев жизни в качестве профилактических мероприятий используется планирование беременности и обследование беременных на носительство вируса гепатита В, С, а новорожденным из группы риска по заражению гепатитом В помимо вакцинации показано введение специфического иммуноглобулина [4; 8; 16; 34; 45; 47; 76; 83; 84; 85; 86; 87; 138; 187; 191; 224; 244; 280; 294; 296; 299; 354].

Вирус гепатита В – основной представитель семейства гепаовирусов (частица Дейна) состоит из ядра-нуклеотида, внутри которого находится и фермент ДНК-полимераза. В состав нуклеотидного белка (HBsAg) входит HBeAg. Внешняя оболочка образована поверхностным антигеном вируса гепатита В (HBsAg). Репликация генома вируса гепатита В начинается с проникновения вириона в гепатоцит и разрушения внешней оболочки частицы Дейна. Кроме этого ДНК может интегрироваться в геном гепатоцита. Одним из уникальных свойств вируса гепатита В является его связь с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [73; 104; 107; 123; 153; 175; 190; 212; 218; 220; 231; 232; 234; 238; 249; 258; 310; 314; 319; 339; 345].

Геном вируса гепатита С представлен односторонней линейной молекулой РНК. Особенностью вируса гепатита С является очень высокая гетерогенность его генома. Существует множество вариантов вируса или квазивидов. У инфицированного вирусом гепатита С одновременно могут находиться многие миллионы различных квазивидов, существование которых объясняют «ускользанием» вируса из-под иммунологического контроля организма, что определяет появление постоянно меняющихся антигенных структур вируса. Быстрое изменение вируса гепатита С лежит в основе длительного и даже пожизненного носительства вируса гепатита С [195; 216; 250; 252; 259; 266; 281; 283; 284; 285; 286; 340; 341].

Филогенетический анализ РНК вируса гепатита С позволил предположить, что разделение данного вируса могло произойти около 500–2000 лет назад, а генотипа 1 на 1a и 1b – более 300 лет. Наибольшее распространение имеют генотипы: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a и доминируют в Европе, Северной Америке, Азии. В США превалирует субтип 1a, который получил название «американский генотип вируса гепатита С». В России доминирует генотип 1b, а генотипы 2a, 2b и 3a редко выявляются – инфицированные генотипом 1b имеют более тяжелое течение болезни [81; 276; 277; 282; 293; 307; 308; 329; 351].

Несмотря на повышенное внимание к проблеме хронических вирусных гепатитов (ХВГ) вопросы вирусной репликации, взаимосвязь с процессами

воспаления и фиброза печени, механизмами иммунного реагирования изучены недостаточно, а также не определено клинико-патогенетическое значение вирусной нагрузки при хроническом вирусном гепатите В, С у детей [12; 13; 124; 125; 126; 127; 129]. Кроме того, менее изучены некоторые аспекты иммунопатогенеза при хроническом гепатите В, С: длительное поражение печени вирусами гепатитов В, С (HBV и HCV) с сохранением активного воспалительного процесса и формированием фиброза обуславливает риск возникновения гормонального дисбаланса, что может способствовать формированию патологии органов эндокринной системы, что в детском возрасте может нарушить рост и развитие организма, в том числе иммунной системы [33; 36; 67; 70; 71; 80; 82; 91; 145; 225].

Мало изученными являются вопросы глубинных механизмов патогенеза, своевременной диагностики, оценки тяжести патологического процесса и эффективности проводимой профилактики ХВГС и ХВГВ у детей [3; 14; 19; 39; 50; 62; 69; 90; 103; 118; 122; 130; 132; 134; 160; 183; 214; 233; 240]. Информация о репликации вируса гепатита С в большинстве случаев имеет противоречивый характер, что объясняется в отдельных случаях низкой концентрацией вируса в организме носителей, а также отсутствием вируса.

В основе патогенетического механизма вирусоносительства (HBV, HCV) лежит размножение вируса или синтез отдельных вирусных компонентов в тканях инфицированного организма. При этом персистирующий вирус не разрушает клетки органов: зрелый вирус попадает в кровь, секреты организма. Возможна интеграция генома вируса в клеточный геном с постоянной продукцией вирусоспецифических белков, а иногда, и целых вирионов [242; 245; 271; 297; 311; 318; 324; 336; 337].

Вирусная персистенция – сохранение вируса в функционально активном состоянии в клетках организма (инфекции, обусловленные фенотипом вирусной персистенции). Так «называемые» персистентные инфекции протекают при менее выраженных клинических проявлениях либо при их отсутствии по сравнению с острой инфекцией.

В настоящее время выделяют три вида персистентных инфекций: а) хронические, б) латентные, в) медленные. Хронические инфекции отличаются от выше указанных тем, что присутствие вируса определяются при помощи лабораторных исследований – это хронические формы вирусного гепатита В. Хронические гепатиты – длительное воспалительное поражение печени, которое может перейти в цирроз, оставаться без изменения или регрессировать под влиянием терапии, либо спонтанно [196; 197; 204; 208; 209; 213; 219; 223; 227; 228]. Основными критериями диагностики являются сохранение диффузного воспаления печени более 6 месяцев (у детей возможно через 3 месяца).

В основу новой классификации хронических заболеваний печени (конгресс 10, 1994 г., Лос-Анджелес) положено 4 основных критерия оценки заболевания: этиология, патогенез, степень активности и стадия. Понятие степени активности процесса включает комплекс клинических синдромов (желтушный, интоксикационный, гепатолиенальный и др.); уровень активности сывороточных aminотрансфераз и выраженность воспалительного процесса в печени – морфологическое исследование биоптата печени. Степень активности процесса может быть ассоциирована с понятием тяжести процесса [179; 181; 184; 192; 193; 194; 362; 363; 365].

В предыдущей классификации хронических гепатитов (конгресс гепатитов, 1974 г., Акапулько) выделяли две морфологические формы – хронический персистирующий гепатит (ХПГ) и хронический активный гепатит (ХАГ). В классификации 1994 года предложен полуколичественный анализ определения индекса гистологической активности – индекс Кноделя, при расчете которого суммируют баллы, характеризующие отдельные компоненты гистологической активности. Так при величине индекса Кноделя 1–3 балла степень активности хронического гепатита минимальная; при количестве баллов 4–8 позволяет оценить процесс как средне выраженный хронический гепатит; при 9–12 баллов – умеренный процесс и при 13–18 баллов – как тяжелый хронический гепатит (Таблица 1) [274; 275].

Учитывая, что степень выраженности фиброза характеризуется наличием хронического процесса в печени, а не активности воспалительного процесса можно не учитывать этот показатель при расчете индекса Кноделя.

Таблица 1 – Степень активности воспалительного процесса при хроническом вирусном гепатите (В, С)

№ п/п	Компонент гистологической активности	Балл
1.	Перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные	0–10
2.	Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофии гепатоцитов	0–4
3.	Воспалительный инфильтрат в портальных трактах	0–4
4.	Степень выраженности фиброза	0–4

Стадии хронического гепатита отражают временное течение процесса и характеризуется степенью фиброза печени. При этом выделяют портальный, перипортальный (формирование портоцентральных и порто – портальных септ) и перигепатоклеточный фиброз. Заключительным этапом развития фиброза является цирроз печени [33; 65; 140; 205; 217; 229; 235; 346].

Для количественной оценки степени выраженности фиброза, также разработаны балльные системы учета (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценки степени выраженности фиброза

Индекс фиброза	Описание
0	Отсутствие фиброза
1	Слабый фиброз
2	Умеренный фиброз
3	Умеренный фиброз
4	Цирроз

В процессе болезни периоды ремиссий чередуются с периодами обострения, что определяет многообразие клинических проявлений: при малой активности хронического гепатита состояние у больного удовлетворительное. Однако в

периоде обострения, рецидива у данных больных наблюдается слабость, боли в области печени, диспепсические расстройства, боли в суставах, зуд кожи. При хроническом гепатите с высокой активностью клинические проявления болезни в обоих периодах (ремиссия, рецидив) более выражены. Активно протекающий процесс может привести к инвалидизации. Заболевание характеризуется выраженной желтухой, лихорадкой, наличием печеночных знаков: сосудистых звездочек, пальмарной эритемы [23; 32; 49; 53; 55; 56; 247; 248; 267; 269; 343; 344; 347; 349; 350].

При латентных инфекциях типичных, в частности, для герпесвирусов возбудитель маскируется в тканях и его выявление возможно во время обострения; медленных инфекциях вирусная персистенция приходится на длительный инкубационный период (несколько лет), предшествующий медленно развивающемуся заболеванию [30; 180; 326]. В клеточных культурах органов вирусная персистенция воспроизводится при заражении клеток не цитопатогенными возбудителями – размножение не сопровождается нарушениями структурных и основных биологических функций клетки. Данные клетки сдерживают вирусную репликацию путем выработки интерферона.

Антивирусное действие интерферонов осуществляется опосредованно через клеточные реакции – непосредственное взаимодействие с вирусом отсутствует. Процесс антителообразования регулируется непосредственным воздействием интерферонов на В-клетки иммунной системы [135; 141; 146; 333; 334; 335; 342; 348; 352; 355; 356].

При вирусных гепатитах система интерферона ведет себя по-разному. Вирус гепатита В является слабым индуктором интерферона. В отличие от большинства вирусных инфекций, при которых в остром периоде болезни повышается уровень эндогенного интерферона, при вирусных гепатитах В, С происходит угнетение продукции эндогенного интерферона, уменьшение способности лейкоцитов или лимфоцитов продуцировать альфа и гамма-интерфероны [75; 77; 101; 102; 106; 137; 142; 147; 215; 230].

Доказана корреляция между тяжестью болезни и степенью угнетения интерфероногенеза. При фульминантном гепатите (молниеносный гепатит) этот процесс выражен особенно сильно. Фульминантный гепатит, этиологически связанный с вирусом гепатита В, развивается у заболевших $> 1 \%$ (умирает около 70 %). Наиболее часто он регистрируется у детей в возрасте от 1 до 6 месяцев жизни. На частоте развития фульминантного гепатита сказываются, прежде всего, генетически детерминированный сильный тип иммунного ответа организма на вирус и антигены (происходит интенсивный синтез антител), своевременность диагностики, госпитализации и адекватность терапии в первые дни болезни.

Существование фульминантного гепатита некоторые авторы [58; 59; 61] объясняют наличием вируса гепатита В с высокой вирулентностью. Это подтверждается выделением мутантов вируса гепатита В от больных с фульминантным посттрансфузионным гепатитом (гепатит после переливания крови, плазмы, контаминированных вирусами гепатита В, С, D или цитомегаловирусом). Посттрансфузионный гепатит В в СНГ составляет до 40–50 % всех посттрансфузионных гепатитов. Очень часто регистрируется у детей первого года жизни, что связано, вероятно, с неоправданным назначением трансфузии крови и ее компонентов при лечении различных заболеваний в этом возрасте, а также с низкой долей детей с наличием анти-HBs [88; 171; 246; 264; 265; 268; 287; 303; 304; 305; 306].

Что касается посттрансфузионного гепатита С до начала тестирования на наличие анти-ВГС составлял 50–88 % от всех случаев посттрансфузионных гепатитов в различных странах. Особенность данных гепатитов состоит в высокой частоте (более 50 %) развития хронических форм вирусного гепатита С, получавших переливание крови и ее компонентов.

В последние годы XX столетия особое внимание уделяется вертикальной передаче возбудителя вирусного гепатита В как естественному, поддерживающей эпидемический процесс инфекции. Термин «вертикальная передача» включает инфицирование матерью плода и новорожденных пре-, интра- и постнатально.

Наиболее дискуссионным является возможность пренатального (внутриутробного) инфицирования.

Частота заражения детей от инфицированных матерей колеблется от 0 % до 70 %. У детей матери, которые перенесли вирусный гепатит в острой форме в первом триместре беременности, вирусный гепатит не развивался; у 25 % новорожденных матери, которых переболели во втором триместре и у 70 % – в третьем триместре развился вирусный гепатит В. Женщины, инфицированные во втором триместре (6 %) и в третьем (67 %), имели 90 % в раннем послеродовом периоде детей (HBsAg +) – вирусоносителей [309; 313; 321; 322; 330].

В тоже время исследования авторов свидетельствуют о том, что передача гепатита С от матери к младенцу обычно не происходит. Это утверждение действительно даже, при наличии вируса иммунодефицита человек 1 типа (ВИЧ-1), так как в сыворотке обследованных матерей были выявлены антитела к ВИЧ-1 [79; 320].

Общепризнано мнение об отрицательном влиянии вирусного гепатита на течение беременности и плода: недонашивание и гибель плода. Внутриутробное заражение чаще встречается при бессимптомных или малосимптомных формах вирусного гепатита у матери во время беременности.

Особый интерес представляет проблема целесообразности естественного вскармливания ребенка при заболевании матери вирусным гепатитом. В литературе имеются сообщения о безопасности больной матери, кормящей грудью, для ребенка и о выделении из грудного молока HBs- антигена (I. Vohall и соавт., 1974; S. Lee и соавт., 1978). Однако наличие HBs-антигена в грудном молоке не означает его инфицированности. В тоже время данная проблема имеет другую сторону – неблагоприятное влияние лактации на течение болезни у матери. Прекращение грудного вскармливания в ранние сроки может служить одним из лечебных мероприятий по предупреждению развития тяжелых и затяжных форм вирусного гепатита у кормящих женщин.

1.2. Информативные критерии для диагностики хронических вирусных гепатитов В, С у детей

Печень является основной биохимической, энергетической и иммунологической лабораторией организма так как принимает участие в процессах кровообращения, переваривания и обмена гормонов, витаминов, микроэлементов. Кроме этого в эмбриональном периоде развития организма в печени осуществляется кроветворение. Она выполняет барьерную функцию, существенно влияет на иммунологическую реактивность организма – выполняет около 500 различных метаболических функций [5; 18; 112; 113; 120; 121; 149; 150; 237; 243; 331].

Иммуноглобулины – это группа белков плазмы крови, выполняющих функцию специфической иммунологической защиты. Они образуются в организме при контакте с токсинами, антигенами паразитарной, микробной, вирусной и другой природы. Всего вырабатывается 5 типов иммуноглобулинов (А, М, G, D, E), каждый из которых выполняет свою функцию:

- иммуноглобулин А (IgA) защищает слизистые оболочки – связывает микробы и вирусы непосредственно в полости рта, в дыхательных путях, пищеварительном тракте и не дает им проникнуть во внутренние органы (легкие, сердце, печень);

- иммуноглобулин М (IgM) вырабатывается В лимфоцитами;

- иммуноглобулин G (IgG) вырабатываются при попадании в организм вирусов, микробов, аллергенов;

- иммуноглобулин E (IgE) синтезируется в ответ на размножение в организме паразитов (глистные инвазии) и контролирует развитие аллергических реакций;

- содержание иммуноглобулина D (IgD) менее 1 %, а его функции до конца не ясны.

Плод начинает вырабатывать собственные иммуноглобулины между 10-й и 12-й неделями внутриутробного развития. Он синтезирует значительное количество IgG сам и, кроме того, получает их через плаценту от матери. Материнские антитела класса G защищают новорожденных и детей первых месяцев жизни от вирусных и микробных инфекций. При проникновении микробов или вирусов через плаценту иммунная система плода отвечает увеличением количества IgM. С четвертого месяца жизни у ребенка начинает вырабатываться IgA и лишь к 4 годам его концентрация приближается к значениям у взрослых. Эти антитела не проникают через плаценту – у детей первых лет жизни наблюдается физиологический дефицит IgA. В первые годы жизни ребенка отмечается физиологическая гипогаммаглобулинемия – появляется восприимчивость к инфекциям. Содержание собственных IgG у детей достигает уровня взрослых к 1–6 годам жизни, причем эти сроки подвержены значительным индивидуальным колебаниям.

Синтез собственных IgM осуществляется плодом уже на 5 неделе внутриутробного развития. Плод отвечает повышением синтеза IgM на антигенную стимуляцию – поступление антигенов через плаценту, следовательно, количество этих иммуноглобулинов может нарастать при внутриутробном инфицировании плода. Повышение у новорожденного уровня IgM более 300 мг/л свидетельствует о внутриутробном контакте плода с антигенами. Дефицит IgM у детей раннего возраста проявляется рецидивирующими инфекциями.

У новорожденных относительные размеры печени велики (4,3 % от массы тела). В течение первого года жизни печень увеличивается в 2,4 раза (320 г), к 3-м годам достигает 450 г, у подростков – масса 1200 г.

Одной из основных функций печени в периоде новорожденности является переход от фетального гемоглобина к «взрослому». Неспособность печени в этом периоде превратить свободный билирубин в связанную фракцию обуславливает развитие «физиологической желтухи новорожденных». Однако, возможно развитие патологического состояния, характеризующегося нарушением равновесия между образованием и выделением билирубина (симптомокомплекс

гипербилирубинемии), основным клиническим признаком которого является иктеричность – желтая пигментация кожных покровов или склер, связанная с повышением содержания общего билирубина в сыворотке крови. Уровень билирубина в крови, при котором желтуха становится клинически явной, варьирует. Она легко выявляется при уровне общего билирубина в крови $> 34,2$ мкмоль/л (физиологический уровень 8,5–20,5 мкмоль/л). Желтая окраска склер объясняется наличием большого количества в этой ткани эластина, обладающего особым сродством к билирубину.

Поэтому по иктеричности склер зачастую клиницистами выявляется желтушный синдром. При выраженной желтухе кожные покровы могут приобрести зеленоватый оттенок (превращение билирубина в биливердин), продукт окисления билирубина. Так как прямой билирубин окисляется быстрее, зеленоватая окраска кожи чаще бывает при желтухе, обусловленной увеличением в крови концентрации прямого билирубина. При воздействии на билирубин синим светом (430–470 нм) образуются полярные метастабильные фотоизомеры билирубина, которые могут экскретироваться в желчь, не будучи связанными, что используется для лечения гипербилирубинемии в педиатрии.

Печень, выполняя барьерную функцию – самый сильный фильтр организма для циркулирующих в кровеносном русле токсинов, поступающих из органов и систем организма [136; 172]. Кроме того, 40 % паренхимы печени составляют макрофаги, основная функция, которых удаление из организма генетически чужеродного материала. Около 60 % паренхимы печени – это гепатоциты, функция которых состоит в синтезе белков (100 % альбумины). Последние являются основой белковой системы детоксикации в крови, играют важную роль в поддержке онкотического давления крови, а также связывают ксенобиотики, переносят необходимые вещества в клетки и продукты обмена веществ из клеток. Синтез так называемых «транспортных» белков в печени – неотъемлемое условие поступление в кровь и накопление в организме витаминов (А, К, Е, С) макро- и микроэлементов (Fe, Mg, Ca) [120; 121; 199; 200; 221; 223; 239; 315].

Развитие клинической энзимологии позволяет клиницистам определять различную клеточную патологию. Печень представляет собой основной орган, в котором происходят многообразные химические реакции, организма – это большая «лаборатория», где в реакциях обмена участвуют различные ферменты. Причем ряд ферментов с внутриклеточной локализацией так называемые индикаторы: аминотрансферазы (аланиновая, АлАТ и аспарагиновая, АсАТ); альдозазы (фруктозо-1,6-дифосфатализоза – Ф-1,6-ДФА и фруктозо-1-монофосфатализоза – Ф-1-МФА); малатдегидрогеназа – МДГ; лактатдегидрогеназа – ЛДГ, принимающие участие в межклеточном обмене аминокислот и углеводов. Немногие из них могут быть отнесены к органоспецифическим для печени (Ф-1-МФА и ГлДГ), так как они находятся исключительно в гепатоцитах. Ферменты: Ф-1-МФА, АлАТ, ЛДГ входят в состав цитоплазмы; МДГ, АсАТ имеют двойную локализацию (в цитоплазме и в митохондриях) [72; 78; 161; 163; 164].

Особое положение занимает фермент углеводного обмена (ГлДГ), который локализуется только в митохондриях. Данный фермент можно использовать для характеристики глубины поражения печени, так как выход его происходит при гибели гепатоцита. При некрозе клеток происходит массивный выход ферментов в результате чего уровень их в сыворотке снижается вследствие гибели клеток их продуцирующих. Поступление ферментов в кровеносное русло определяется величиной их молекул – ферменты с низкой относительно молекулярной массой (МДГ – 20000) легко проходят сквозь мембраны клеток; высокой (ГлДГ – 1000000) попадают в кровоток только при разрушении гепатоцитов. Главной причиной гиперферментемии является катаболическая альтерация органелл гепатоцитов в сочетании с повышением проницаемости клеточных мембран, а активность ферментов, попавших в сосудистое русло, меняется в зависимости от скорости их выведения, инактивации и разрушения.

Следовательно, как локализация патологического процесса, так и молекулярный вес ферментов определяют различный уровень повышения их активности в крови. В связи с этим одновременное определение активности

различных энзим (энзимный спектр крови) позволяет получить более достоверную информацию о состоянии гепатоцитов по сравнению с изолированным определением одного энзима. При этом известно, что информативность различных энзимных тестов неодинаковая: наибольшая при определении трансфераз (АлАТ и АсАТ) и органоспецифических энзимов ГлДГ).

В начальном периоде острого вирусного гепатита при значительной распространенности воспалительного процесса активность аминотрансфераз достигает высокого уровня; при очаговом характере воспалительного процесса (безжелтушная форма гепатита с умеренно выраженными явлениями альтерации) активность митохондриального энзима (ГлДГ) и цитоплазматических энзимов (АлАТ и АсАТ) умеренно повышена. Совершенно другие отношения наблюдаются при распространенном патологическом процессе с массивной альтерацией (активность аминотрансфераз и других энзимов цитоплазматической локализации резко повышена) активность ГлДГ также достигает высокого уровня.

При хроническом вирусном гепатите только в фазе обострения (поражение значительного количества гепатоцитов) наблюдается выраженная гиперферментемия; при умеренной распространенности воспалительного процесса – увеличена активность трансфераз (преимущественно АсАТ) и других цитоплазматических энзимов на фоне незначительного повышения активности ГлДГ [92; 93; 114; 144; 162; 188; 236; 241; 256].

Основную роль в патогенезе вирусного гепатита С играет недостаточность и качественные особенности CD4⁺ Т-хелперного ответа на ранних этапах инфекции. Т-хелперы 1-го типа являются стимуляторами клеточного ответа и секретирует противовоспалительные цитокины (ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- α) вырабатываются макрофагами и после связывания со специфическими рецепторами соседних клеток индуцируют синтез олигоаденилатсинтетазы, которые активируют эндорибонуклеазу, разрушающую РНК HCV – подавляется репликация вируса [274; 289; 300; 301; 323; 332; 338].

Т-хелперы 2-го типа секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета.

При острой инфекции ВГС циркулирующие клоны Т-хелперов CD 4+ продуцируют ИНФ- γ , что указывает на преобладание Th-1 – ответа, при этом уровень продукции ИНФ- γ позволял непосредственно оценивать вероятность полного излечения от острого гепатита.

Формирование хронической инфекции ВГС сопровождается усилением Th-2 ответа, что проявляется снижением ФНО- α и ИНФ- γ и повышением титров ИЛ-4 и ИЛ-10 в воспалительных инфильтратах печени [282; 300; 301].

Иммунопатогенез ВГС у детей имеет особенности у детей раннего возраста – высокое содержание Т-лимфоцитов в частности Т-супрессоров, преобладание Th-2 ответа при низком уровне лимфоцитов и натуральных киллеров, низкая экспрессия молекул HLA-II класса отражает потенциальную готовность получить в результате антигенной стимуляции клеток и начать продукцию антител [307; 308]. Однако с увеличением срока болезни и длительности персистенции вируса отмечается тенденция к снижению уровня ИНФ- γ , а супрессорная направленность иммунитета предрасполагает к развитию первично-хронического течения вирусного гепатита С у детей в 80 % и более [146; 147].

Следовательно, нарушение баланса продукции цитокинов Th1 / Th2 клетками играет ведущую роль в развитии различных форм HCV – инфекции. Кроме того, вирус оказывает модулирующее действие на иммунный ответ и ускользает от него. Он способен подавлять активацию CD 4+, нарушая тем самым взаимодействие антиген презентующих отделов: клетки иммунной системы, ткани головного мозга делают его недоступным цитотоксическим лимфоцитам. Гуморальный ответ иммунной системы слабо выражен. Помимо такого действия основными механизмами повреждения гепатоцитов являются иммунный цитолиз, апоптоз, а также механизм, с которым связана высокая частота внепеченочных проявлений инфекционного процесса при HCV-инфекции в виде васкулита, гломерулонефрита, периферической нейропатии, узелкового периартрита, артритов, синдрома Шегрена. В генезе данных заболеваний лежат иммунноклеточные и иммунокомплексные процессы.

Вышеизложенное позволяет рассматривать HCV-инфекцию как мультисистемное заболевание [186; 233; 240; 242]. Немаловажную роль при этом следует признать генетические факторы, о чем свидетельствуют различия в частоте выявления хронического гепатита С в разных этнических группах, проживающих в одном и том же регионе.

Активность ХВГВ определяется по АлАТ, уровень которой при ХВГВ подвержен колебаниям, и для определения тенденции необходим длительный мониторинг. Уровень АлАТ считается стабильно нормальным или измененным, если полученные значения ниже или выше верхней границы нормы при 3 последовательных измерениях, сделанных с произвольным интервалом в течение 6–12 месяцев, либо с заранее определенным интервалом в течение 12 месяцев. Установленные верхние границы нормы для АлАТ – ниже 30 Ед/л у мужчин и ниже 19 Ед/л у женщин, или использовать диапазоны нормальных значений лабораторий на местах¹.

Уровни активности ХВГВ, в зависимости от показателя АлАТ: низкая – повышение АлАТ менее 3 норм, умеренная – 4–10 норм, выраженная – более 10 норм. Специфические лабораторные исследования: ИФА – определение маркеров ВГВ (антигенов и антител). Главным лабораторным критерием хронической ВГВ-инфекции является персистенция HBsAg более 6 месяцев. Перечень и их интерпретации представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Перечень маркеров ХВГВ, определяемых методом ИФА и их интерпретация

Маркеры	Результат	Интерпретация результатов
HBsAg	(-)	ВГВ-инфекция исключается при отсутствии: anti-HBc IgM или IgG, anti-HBs
	(+)	Наличие ВГВ-инфекции: повторить тест через 6 месяцев для уточнения
HBeAg	(-)	при остром ВГВ – сероконверсия (выработка anti-HBe IgM)
	(+)	свидетельствует о репликации вируса, длительное персистирование - возможность перехода в хронический гепатит В (ХГВ)
anti-HBc IgG	(+)	показатель ХВГВ или перенесенного ВГВ.
anti-HBe	(-)	в периоде острого ВГВ или реконвалесценции ГВ
	(+)	свидетельствуют о прекращении репликации вируса; возможно появление мутантной, дефектной формы HBeAg - вирус данный антиген синтезировать не способен; однако (иногда) высокая репликативная активность вируса сохраняется при наличии anti-HBe.
anti-HBs	(-)	менее 10МЕ/мл – отсутствие поствакцинального иммунитета против ВГВ.
	(+)	более 10МЕ/мл – наличие иммунитета (поствакцинального или постинфекционного).

Молекулярные (ПЦР):

– качественные тесты, позволяют выявить вирусы в крови – ДНК ВГВ (+, ++, +++);

– количественные тесты – определение количества вируса в сыворотке крови (вирусная нагрузка).

Показания для качественного определения ДНК ВГВ:

– наличие положительного результата исследования на антигены / антитела ВГВ методом ИФА;

– хронический гепатит В с дельта-агентом;

– подозрение на латентную форму ГВ (наличие анти-HBc, суммарного, при отсутствии HBsAg);

– мониторинг эффективности лечения ВГВ противовирусными средствами.

Показания для количественного определения ДНК ВГВ:

- при обнаружении ДНК ВГВ или РНК ВГС качественным методом ПЦР;
- определение степени вирусной нагрузки перед началом противовирусной терапии;
- оценка эффективности противовирусного лечения.

Инструментальные методы диагностики:

- УЗИ печени является методом, который достоверно отражает изменения в печени.
- Динамическая эластография – метод измерения плотности печени (как маркера фиброза, основанный на скорости распространения в ткани печени ультразвуковой волны).

Оценка степени фиброза и цирроза печени:

- Биопсия печени.
- Общий клинический анализ крови.
- Динамическая эластография.

Неинвазивные тесты, основанные на общем анализе крови APRI – сывороточный тест, основанный на индексе соотношения показателя АсАТ и количества тромбоцитов.

$$APRI = (АсАТ / (\text{верхний предел АсАТ})) \times 100 / \text{тромбоциты (10}^9/\text{л)}$$

Оценка результатов исследования APRI теста для выбора стратегии лечения:

- Для пациентов с показателем APRI со значениями выше пороговой величины > 2 – высокая вероятность фиброза или цирроза печени.
- Для пациентов с показателем APRI ниже порогового значения $< 0,5$ – вероятность наличия у них выраженного фиброза печени (F2 и выше) низка.
- Для пациентов со значениями APRI в интервале между высокими и низкими пороговыми величинами (0,5–1,5) необходимо проводить повторное тестирование через определенные промежутки времени.

FIB-4 – сывороточный тест, основанный на индексе соотношения возраста (в годах), умноженного на показатель АсАТ и количества тромбоцитов, умноженного на показатель АлАТ.

Методика подсчета = Возраст (лет) x АсАТ / (тромбоциты ($10^9/\text{л}$) x АлАТ)

– Для пациентов с показателем FIB-4 выше пороговой величины $> 3,25$ – высокая вероятность фиброза.

– Для пациентов с показателем FIB-4 ниже порогового значения $< 1,45$ – низкая вероятность фиброза.

– Для пациентов со значениями FIB-4 в интервале между высокими и низкими пороговыми величинами (1,45–3,25) необходимо проводить повторное тестирование через определенное время.

Несмотря на то, что заболеваемость гепатитом В на современном этапе снижается, за счет совершенствования дифференциальной диагностики на ранних этапах болезни, вакцинопрофилактики, общее число детей, больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) продолжает оставаться относительно высоким. Наряду с этим заболеваемость гепатитом С среди детей не имеет очевидной тенденции к снижению (увеличивается доля детей с хроническим гепатитом С [60; 63; 66; 74; 89; 94; 95; 96; 97; 98; 117; 128; 133; 148; 151; 152; 159]).

Поэтому за счет трудности ранней диагностики, несовершенства терапии, реабилитации и специфической профилактики хронических вирусных гепатитов любой этиологии у детей в будущем следует ожидать увеличения циррозов печени среди взрослых.

1.3. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у детей

Оптимизация изучения этиопатогенеза вирусных гепатитов у детей позволили разработать подходы к терапии как острых, так и хронических вирусных гепатитов В (базисная терапия). Даже при манифестных формах острого гепатита В не требуют обязательного назначения этиотропной терапии.

Исключением являются острые формы вирусного гепатита С, так как своевременная противовирусная терапия снижает риск перехода острого воспалительного процесса в гепатоцитах в хронический [156; 157; 165; 168; 169; 170; 173; 176; 177; 178; 182; 189; 201; 211].

Трудно решаемой проблемой по-прежнему остается терапия хронических вирусных гепатитов у детей. Инфекционная гепатология детского возраста прошла длинный путь от лечения глюкокортикостероидными гормонами, иммуномодуляторами, лейкоцитарным интерфероном до применения рекомбинантных, в том числе, пегилированных интерферонов и безинтерфероновой противовирусной терапии, чтобы предотвратить прогрессирования болезни с неблагоприятным исходом, то есть достичь стойкое подавление репликации вируса.

Однако добиться полной эрадикации HBV и HCV вследствие интеграции ДНК и РНК вируса в геном человека вызывает большое сомнение, так как отсутствие ДНК и РНК в сыворотке крови неравнозначно отсутствию вируса в клетках органов и системах организма. Это требует дальнейшего изучения и разработки дополнительных критериев выздоровления при HBV и HCV-инфекции.

Поэтому показаниями к проведению этиотропной терапии при хронических вирусных гепатитах у детей являются, прежде всего: активность патологического процесса в гепатоцитах по уровню АлАТ и АсАТ крови (биохимические критерии), так как вирусологическая и/или серологическая активность, определяемая по наличию сывороточных маркеров – репликацию вируса отражает HBeAg и/или ДНК HBV (ХВГВ); РНК HCV и/или HCVcoreAg (ХВГС).

В программах лечения хронических гепатитов В, С у детей ведущее и определяющее значение имеют препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b. Биологические эффекты интерферона альфа-2b определяются противовирусным эффектом – активируется внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к разрушению матричных РНК вируса; активируются ферменты протеинкиназа и аденилатсинтетаза, приводящие к изменению топографии

мембраны, препятствуя прикреплению и внедрению вирусов); иммуномодулирующее действие (усиление клеточного иммунного ответа за счет повышения продукции цитокинов); антифибротическое действие, проявляющееся в приостановке прогрессирования и уменьшении выраженности фиброза печени [263; 279; 317; 325; 327; 328; 361].

В лечебную практику внедрен такой препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b в ректальных суппозиториях, пегасис 0,5–1,5 мкг/кг ПЭГ-интерферона альфа-2b для ПегИнтрона, Пегинферона, ПегАльтевира (согласно Государственному реестру лекарственных средств РФ, могут назначаться при ХГС у детей старше 3-х лет). Эффективность терапии оценивается по биохимическим, гистологическим, вирусологическим, серологическим критериям. Продолжительность терапии определяется исходя из индивидуальных показаний, включающих критерии эффективности лечения и переносимости препаратов, и может составлять от 3 месяцев при остром гепатите С до 6–12 и более месяцев при хронических вирусных гепатитах [16; 19].

Следовательно, для характеристики процесса и оценки эффективности терапии целесообразным остается определение АсАТ, Ф-1-МФА и ГлДГ; вспомогательное значение имеют другие ферменты цитоплазматической локализации. Сопоставление активности различных ферментов позволяет своевременно диагностировать и контролировать состояние патологического процесса, также эффективность специфической и неспецифической терапии.

Проведенный обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы свидетельствует о наличии научных работ, посвященных современным эпидемиологическим, клинико – патогенетическим особенностям проблемы хронических вирусных гепатитов В, С у детей, а также интерпретации информационных технологий диагностики. В общей структуре гепатитов у детей особое положение занимают вирусные гепатиты В, С – вирус гепатита В самая частая причина парентеральных гепатитов у новорожденных и детей раннего возраста, которые заражаются преимущественно от матерей – носителей НВсАг. Наличие в крови матери только НВсАг – риск заражения ребенка значительно

снижается. Передача вируса гепатита С от матери к ребенку имеет частоту до 41 % – только 5 % передают инфекцию новорожденным (особенно при вирусной нагрузке $> 10^6$ – 10^7 copies/ml). Особенности клинического проявления вирусного гепатита В у детей является наличие бессимптомного и хронического течения болезни (репликация генома вируса связана с проникновением вириона в гепатоцит, ДНК также может интегрироваться в геном гепатоцита); при гепатите С – клинические признаки болезни неярко выражены. Особенность вируса гепатита С характеризуется очень высокой гетерогенностью его генома – множество вариантов вируса или квазивидов, существованием которых объясняется «ускользание» вируса из-под иммунологического контроля организма, что определяет длительное и даже пожизненное носительство вируса гепатита С. Информация о репликации вируса гепатита С в большинстве случаев имеет противоречивый характер, что объясняется в отдельных случаях низкой концентрацией вируса в организме и носителей, а также отсутствием вируса. Мало изученными являются вопросы глубинных механизмов патогенеза, своевременной диагностики, оценки тяжести патологического процесса и эффективности проводимой профилактики ХВГС и ХВГВ у детей. В основе патогенетического механизма вирусоносительства лежит размножения вируса или синтез отдельных вирусных компонентов в тканях инфицированного организма. При этом персистирующий вирус не разрушает клетки органов: зрелый вирус попадает в кровь, секреты организма. Возможна интеграция генома вируса в клеточный геном с постоянной продукцией вирусоспецифических белков, а иногда, и целых вирионов. Особый интерес представляет проблема целесообразности естественного вскармливания ребенка при заболевании матери вирусным гепатитом – безопасность больной матери, кормящей грудью, для ребенка и выделения из грудного молока HBs-антигена.

Поэтому ранняя диагностика пролонгации клинического течения болезни, прогнозирование риска развития осложнений и неблагоприятных исходов с учетом особенностей интерпретации информационных технологий, позволит снизить заболеваемость, летальность и инвалидизацию, а также улучшить

качество жизни детей при хронических вирусных гепатитах (В, С). Кроме этого, следует решить вопрос использования в педиатрической практике, преимущественно, неинвазивных методов обследования детей при хронических вирусных гепатитах (В, С), особенно раннего возраста.

РАЗДЕЛ 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось за период 2010–2020 гг. в Донецкой области. Дизайн исследования: когортное проспективное. Объектом исследования явились 186 детей в возрасте 1 мес. – 17 лет включительно. Первая группа – хронический вирусный гепатит В – 85 (45,7 %), вторая группа – хронический вирусный гепатит С – 59 (31,7 %); третья группа – носительство: HBsAg – 20 (10,6 %), четвертая группа – носительство HCV – 22 (11,8 %) (Рисунок 1). Группой сравнения явились условно здоровые дети – 30 (группа здоровья I и II A). Структура обследованных детей, имеющих направительный диагноз HBV- или HCV-инфекция в зависимости от возраста (Таблица 4).

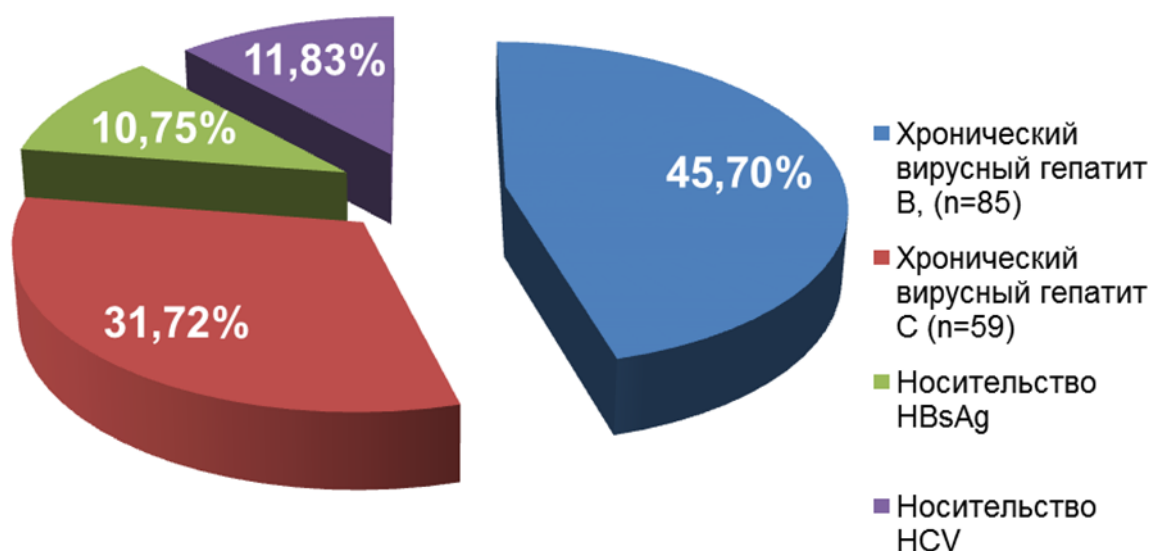


Рисунок 1 – Структура верифицированного парентерального гепатита у обследованных детей

Предмет исследования: показатели расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала, индексы эндогенной интоксикации, показатели клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля, а также клинко-патогенетические особенности хронических вирусных гепатитов В, С у детей в возрасте 1 мес. – 17 лет включительно.

Таблица 4 – Структура обследованных детей, имеющих направительный диагноз HBV- или HCV-инфекция в зависимости от возраста (n=186)

Нозология	ХВГВ (n=85)		ХВГС (n=59)		Носитель ство HBsAg (n=20)		Носитель ство HCV (n=22)		Всего (n=186)	
	абс	отн	абс	отн	абс	отн	абс	отн	абс	отн
1–12 мес.	1	0,7	2	1,4	1	2,4	7	16,7	11	5,9
1–3 года	4	2,8	2	1,4	2	4,8	2	4,8	10	5,4
3–7 лет	16	11,1	9	6,3	4	9,5	2	4,8	31	16,7
7–14лет	30	20,8	19	13,2	8	19,0	4	9,5	61	32,8
> 14 лет	34	23,6	27	18,7	5	11,9	7	16,7	73	39,2
Итого	85	59,0	59	41,0	20	47,6	22	52,4	186	100

Согласно Таблицы 4 соотношение хронического вирусного гепатита В и носительства HBsAg составило 4,3:1; хронического гепатита С 2,7:1, то есть в 1,6 раза чаще наблюдается носительство HBsAg.

Критерии включения: дети обоих полов в возрасте от 1 месяцев до 17 лет включительно с хроническим вирусным гепатитом В и С. Все дети, включенные в исследование, сопоставимы по возрасту и полу.

Критерии исключения: дети, имеющие тяжелую соматическую и врожденную патологию, онкологические заболевания, первичные иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекцию, гиперчувствительность к лекарственным препаратам.

Предмет исследования – показатели клеточного и гуморального иммунитета; цитокиновый профиль; индексы эндогенной интоксикации; общий реактивный потенциал организма.

Исследования осуществляются по разработанной нами многоэтапной программе, которая включала 3 этапа:

На I этапе у 480 детей была проведена ретроспективная оценка некоторых аспектов клинического течения и исхода острых вирусных гепатитов с целью выявления риска развития затяжного и хронического процессов болезни.

На II этапе у 144 детей изучены клинико-патогенетические особенности течения хронических вирусных гепатитов В, С.

На III этапе с позиций доказательной медицины у 144 детей, имеющих хроническое течение вирусного гепатита В и С изучалось состояние естественной резистентности и иммунологической реактивности организма детей и подростков путем комплексного изучения показателей общего реактивного потенциала (НЭК, КФП, ИЛП, АНО); клеточного и гуморального иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+); определялось наличие и степень выраженности эндогенной интоксикации с помощью индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИСКЛ, ИЛ/СОЭ, ИЛГ, ИК, ЯИИ); тяжесть и глубина патологического процесса (энзимный спектр цитоплазматической локализации: АлАТ, АсАТ, Ф-1-МФА, ГлДГ; мезенхимно-воспалительный: протеинограмма, цитокиновый профиль, билирубин и его фракции, β -липопротеид); специфические маркеры инфицированности вирусами В, С (ДНК, HBsAg, HBeAg, анти-HBs, IgM, IgG; РНК, IgM, IgG, anti-HCV и генотипирование); неинвазивный тест, основанный на анализе крови APRI (сывороточный тест, основанный на индексе соотношения показателя АСТ и количества тромбоцитов), УЗИ печени.

Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение по биоэтике ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (протокол №4 от 17.11.2021). Перед обследованием все дети и их родители были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах. Работа выполнена на базе ЦГКБ №1 г. Донецка, инфекционных детских отделений больниц ДНР; лаборатории «Пастер» (свидетельство об аттестации №ВЛ-203/2013 от 01.11.2013), г. Донецка.

2.2. Методы исследования

В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клинико-лабораторные, инструментальные и статистические методы.

2.2.1. Клинико-лабораторно-инструментальные методы исследования

В качестве первичного носителя информации нами была разработана унифицированная карта. Она включала результаты комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования детей в возрасте 1 мес. – 17 лет, данные анамнеза. Эти данные использовались для дальнейшей компьютерной обработки. Карта содержала сведения о состоянии здоровья матерей, течение беременности и характера родов, данные течения перинатального периода (масса тела при рождении ребенка, оценка по шкале APGAR, сведения о сопутствующей патологии и перенесенных заболеваниях); ультразвуковой диагностики; лабораторные показатели расширенной гемограммы, клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля.

При изучении лейкоцитограммы периферической крови определялся уровень гемоглобина, общее количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, а также процентное содержание палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов и агранулоцитов: лимфоцитов и моноцитов с помощью гематологического анализатора автоматического «MicroCC-20Plas». Биохимические показатели крови: общий билирубин (прямой, непрямой), показатели трансаминаз (АлАТ, АсАТ) определяли с помощью анализатора - биохимического «АИ 480».

Иммунологическое исследование включало анализ отдельных звеньев иммунной системы - Т- и В-лимфоцитов (ЛФ), функционального состояния

нейтрофилов. Определялись абсолютное число лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови; осуществлялось иммунофенотипирование лимфоцитов с индикацией абсолютного и относительного количества CD3⁺ (Т-лимфоцитов); CD4⁺ (Т-хелперов); CD8⁺ (Т-супрессоров); CD20⁺ (В-лимфоцитов); CD16⁺ (NK-клеток), а также иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы / Т-супрессоры) в прямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (МКА) («Becton coulter», Франция).

Верификация ХВГ осуществлялась посредством выявления специфических серологических маркеров методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск) на микропланшетном ридере «Multiscan FC» («Termo Fisher», Финляндия): HBsAg, анти-HBc, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HBe, анти-HDV, анти-HDV IgM (для ХВГВ), анти-HCV, анти-HCV IgM, анти-HCV IgG, анти-HCV (для ХВГС). Возрастная норма сывороточных иммуноглобулинов приведена в Таблице 5.

С целью определения влияния других факторов иммунитета на течение хронического вирусного гепатита В, С у детей изучали содержание цитокинов в сыворотке крови: интерферонов, интерлейкинов. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием ИФА тест системы «Альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) проводилось количественное определение ИФН-α. Методом ИФА с использованием ИФА тест системы «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), а также определяли содержание ИФН-γ.

Таблица 5 – Лабораторная норма иммунологических параметров

Возрастная группа	Ig G (г/л)	Ig A (г/л)	Ig M (г/л)
2–3 года	5,7–10,8	0,33–1,13	0,49–1,11
4–5 лет	5,9–9,8	0,41–0,93	0,47–0,93
6–8 лет	6,5–12,8	0,74–1,84	0,63–1,41
9–11 лет	6,3–12,7	1,03–2,65	0,60–1,60
12–14 лет	8,0–14,3	1,00–2,60	0,80–1,40

Из группы интерлейкинов определяли ИЛ-1 β методом ИФА с помощью тест систем «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и ИЛ-6 при помощи тест-системы «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus».

Выраженность виремии по уровню вирусной нагрузки (ВН) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме «real time» (ПЦР-RT) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск) на термоциклере для амплификации нуклеиновых кислот «iCycler iQ5» («Bio-Rad», США); у детей с ХВГС проводили генотипирование HCV методом лайн-зондирования («iCycler iQ5»).

2.2.2. Методы математической обработки лабораторных показателей

Помимо количественного анализа крови определяли и функциональные показатели клеточных элементов по методике Н. П. Мель (1990 г) с помощью математических формул [110]. Нагрузочный эритроцитарный коэффициент (НЭК) – относительный показатель, позволяющий судить о напряженности эритропоэза, уровне гемоглобина и опосредовано через него о кислородной обеспеченности организма, а также элиминации углекислого газа и глубине воспалительного процесса. НЭК определяли по формуле:

$$\text{НЭК} = \frac{\text{СОЭ}}{\text{Нв}} \times 10 \quad (2.1)$$

где 10 – радикальный элемент, проявляющий анализируемую функцию.

Введение коэффициента и учет НЭК базируется на предположении, что при метаболических нарушениях, связанных с перегрузкой кровотока продуктами интоксикации, воспаления, адсорбцией их на эритроцитах и утяжелении, гемоглобин будет хуже справляться со своими адсорбционно-транспортными функциями. При благоприятных условиях уровень НЭК невелик, а при неблагоприятных – высок за счет увеличения СОЭ или (и) падения уровня

гемоглобина. Высокие показатели НЭК позволяют судить о степени активности инфекционно-воспалительного процесса и необходимости противовоспалительной терапии.

Клеточно-фагоцитарный потенциал (КФП) обеспечивается кооперирующим взаимодействием клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией. Из числа клеточных элементов белой крови фагоцитарной активностью обладают палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы и моноциты. Она зависит от их удельного веса в общей массе лейкоцитов. КФП рассчитывают по формуле:

$$\text{КФП} = \frac{(\text{пал.} + \text{сегм.} + \text{мон.})}{\text{лейкоциты}} \times 100 \quad (2.2)$$

где 100 – коэффициент, проявляющий фагоцитарную функцию.

Оценка условного коэффициента проводилась по принципу: чем меньше оказывается КФП, тем больше выражен риск прорыва этого барьера на пути инфекции.

Иммунно-лимфоцитарный потенциал (ИЛП). В обеспечении специфического иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания большую роль играют лимфоциты. Определение их количества и отношение их удельного веса к общей массе лейкоцитов может помочь в определении способности организма отвечать на антигенное раздражение:

$$\text{ИЛП} = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{лейкоциты} \cdot 0} \times 100 \quad (2.3)$$

где 100 – показатель, проявляющий фагоцитарную функцию.

Аллергическая настроенность организма (АНО). Количество эозинофилов – один из показателей иммунограммы, наиболее чувствительный к наличию воспалительного процесса в организме. Сразу после внедрения инфекции содержание в кровотоке эозинофилов, как правило, резко сокращается, практически до полного исчезновения. В начале выздоровления перед кризом,

число эозинофилов повышается до значений, существенно превышающих норму, и сохраняется даже в ремиссии заболевания. В формировании аллергии принимают участие многие клеточные элементы, наиболее постоянно эозинофилы, базофилы. В процессе сенсибилизации и реализации аллергических реакций, определяющих общую аллергическую настроенность организма, отражает состояние абсолютного количества эозинофилов и удельный их вес в общей массе лейкоцитов. Расчет АНО производится по формуле:

$$\text{АНО} = \frac{\text{базофилы} + \text{эозинофилы}}{\text{лейкоциты}} \times 100 \quad (2.4)$$

В настоящее время диагностические и прогностические возможности расчётных индексов приобретают все большую значимость так как определенные сочетания показателей гемограммы отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции. Степень эндотоксикоза оценивали согласно расчета интегральных индексов эндогенной интоксикации (ЭИ) по формулам.

1) Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по формуле Я. Я. Кальф-Калифа (1941) – как показатель процессов тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации (ЭИ). ЛИИ представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных и гнойных процессах (нейтрофильные лейкоциты – миелоциты, метамиелоциты – юные, палочкоядерные, сегментоядерные) к клеткам: лимфоцитам, моноцитам, эозинофилам. В настоящее время ЛИИ – самый распространенный индекс интоксикации, который используется в разных отраслях медицины. Он позволяет судить о тяжести воспалительного процесса и связанной с ним эндогенной интоксикации.

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{миц} + 3\text{ю.} + \text{сегм.}) \times (\text{пл.кл.})}{(\text{лимф.} + \text{мон.}) \times (\text{эоз.} + 1)} \quad (2.5)$$

Нормативная величина ЛИИ в зависимости от возраста колеблется от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$ и даже до 1–3 усл.ед. (В среднем норма ЛИИ = $1,5 \pm 0,5$).

Возрастание данного показателя отражает повышение уровня эндогенной интоксикации и активации процессов распада. ЛИИ $2,7-3,7 \pm 0,67$ усл.ед. соответствует легкой степени интоксикации; $3,6-4,8 \pm 0,53$ усл.ед. – средней степени; $5,8-8,5 \pm 1,4$ усл.ед. – тяжелой степени. ЛИИ более 8,6 усл.ед. указывает на крайне тяжелую степень эндогенной интоксикации. Повышение ЛИИ до 4–9 усл.ед. свидетельствует о влиянии бактериальных токсинов, при ЛИИ в рамках 2–3 усл.ед. – об интоксикации продуктами аутолиза.

Описано несколько модификаций расчета ЛИИ. Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИМ) по В. К. Островскому (1983 г.):

$$\text{ЛИИМ} = \frac{(\text{миц.} + \text{пл.кл.} + \text{ю.} + \text{пал.} + \text{сегм.})}{(\text{лимф.} + \text{мон.} + \text{эоз.} + \text{баз.})} \quad (2.6)$$

Данный индекс более приемлем и достоверен, так как использует соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося и снижающегося характера при воспалительных заболеваниях без каких-либо дополнительных коэффициентов, что объективно отражает суть происходящих процессов. Норма равна от 1,0 до $1,6 \pm 0,5$ усл.ед. При легкой степени эндогенной интоксикации ЛИИМ равен $1,7-2,8 \pm 0,64$ усл.ед., при средней степени – $4,3 \pm 1,5$, при тяжелой – $8,1 \pm 0,34$. Он достовернее ЛИИ и позволяет следить за степенью эндогенной интоксикации, эффективностью проводимой терапии.

2) Реактивный ответ нейтрофилов (РОН) является также модификацией ЛИИ – расчет осуществляется по формуле:

$$\text{РОН} = \frac{(\text{мц.} + \text{ю.} + 1) \times (\text{пал.} \times \text{сегм.})}{(\text{лимф.} + \text{баз.} + \text{мон.}) \times \text{эоз.}} \quad (2.7)$$

Нормальное значение РОН – $10,6 \pm 2,1$ усл. ед. Показатели РОН 15–25 указывают на компенсирование эндогенной интоксикации, 26–40 усл.ед. – субкомпенсацию, более 40 усл.ед. – декомпенсацию. РОН является доступным, достаточно информативным, более чувствительным и менее подверженным

погрешностям индексом по сравнению с ЛИИ. Это позволяет на основании оценки общего состояния больного, инструментальных и лабораторных показателей правильно выбрать и своевременно скорректировать тактику лечения.

3) Кроме того, использовался индекс резистентности организма (ИРО), имеющий в своем составе ЛИИ – как один из компонентов. Рассчитывается ИРО как отношение количества лейкоцитов в тыс./л к произведению возраста больного на ЛИИ:

$$\text{ИРО} = \frac{\text{лейкоциты в тыс./л}}{\text{возраст больного} \times \text{ЛИИ}} \quad (2.8)$$

В среднем ИРО колеблется от 50 до 100. Снижение ИРО указывает на возможность развития инфекционных осложнений, а увеличение его на 3–7-й день – на отсутствие воспалительных осложнений; у больных с гнойными осложнениями ИРО снижается. При ИРО ниже 50 необходимо проводить длительную детоксикационную терапию, включающую гемосорбцию, энтеросорбцию, форсированный диурез.

4) Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) – отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сумме моноцитов и лимфоцитов.

$$\text{ИСЛК} = \frac{\text{эоз+баз+нейтр. (сегм., пал., юн., мц.)}}{\text{мон. + лимф.}} \quad (2.9)$$

ИСЛК не зависит от общего числа лейкоцитов крови. В норме составляет $1,96 \pm 0,56$. Повышение ИСЛК свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности и об активном воспалительном процессе. Увеличение ИСЛК связано со снижением числа эозинофилов (иногда даже до анэозинопении) и повышением количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. ИСЛК является маркером реактивности организма при остром воспалительном процессе. При адекватном лечении этот индекс снижается. В тоже время этот

индекс не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и должен использоваться только в комплексе с другими показателями.

5) Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию, инфекционную интоксикацию. Норма = $4,56 \pm 0,37$. Снижение показателя свидетельствует об интоксикации продуктами аутолиза, повышение показателя – об интоксикации инфекционного характера.

$$\text{ИЛГ} = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{мц.} + \text{юн.} + \text{пал.} + \text{сегм.} + \text{эоз.} + \text{баз.}} \times 10 \quad (2.10)$$

6) Индекс Гаркави (ИГ) – это отношение процента лимфоцитов к проценту сегментоядерных нейтрофилов. Снижение индекса Гаркави отражает лимфопению, повышение – нейтрофилез (увеличение сегментоядерных нейтрофилов). Повышение индекса Гаркави свидетельствует о лимфоцитозе или нейтропении (возможно и то, и другое).

$$\text{ИГ} = \frac{\text{лимфоциты}(\%)}{\text{сегментоядерные}} \quad (2.11)$$

7) Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛ / СОЭ). По показателям ИЛ / СОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение ИЛ / СОЭ) или аутоиммунным (повышение ИЛ / СОЭ) процессом. Норма = $1,87 \pm 0,76$.

$$\text{ИЛ} / \text{СОЭ} = \frac{\text{лейкоциты}}{\text{СОЭ}} \times 100 \quad (2.12)$$

8) Индекс Кребса (ИК) – отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов. Норма = $1,80 \pm 0,46$.

$$\text{ИК} = \frac{\text{нейтрофилы (\%)}}{\text{лимфоциты}} \quad (2.13)$$

9) Ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ) Даштаянца Г. Д. (1978).
Норма = $0,05 \pm 0,08$.

$$\text{ЯИЭ} = \frac{(\text{моноциты} + \text{метамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофилы})}{\text{сегментоядерные нейтрофилы}} \quad (2.14)$$

При ЯИЭ = 0,05–0,1 состояние больного удовлетворительное, при 0,3–1,0 – средней тяжести, при индексе более 1,0 – состояние тяжелое. Ядерный индекс Даштаянца помогает правильно оценить состояние больного, так как иногда удовлетворительное самочувствие пациента может оказаться мнимым и ошибочным.

2.2.3. Статистические методы исследования

Первичная медицинская информация (история болезни, результаты лабораторных исследований, индексы расширенной гемограммы) формализовалась, проверялась и заносилась в компьютерную базу данных. Математическая и статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ Pentium II с использованием программных пакетов Excel XP (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 6.0 (StatSoft Ins., США).

Для параметрических показателей осуществляли расчет среднего арифметического (M), ошибки средней (m), дисперсии (σ^2) и достоверного интервала ($M \pm 2\sigma^2$). Для каждого показателя проверяли соответствие распределения нормальному закону с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса. Парную проверку достоверности отличий значений параметров между контрольной и исследуемыми группами осуществляли t -критерием Стьюдента (t_{st}) для независимых выборок. Критерий Стьюдента использовался лишь для нормально распределенных показателей. Если

распределение данных в изучаемых выборках отличалось от нормального, применяли не параметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа связи между параметрическими показателями использовали методы корреляционного и регрессионного анализа. Связь между параметрами считалась сильной при значениях коэффициента корреляции (r Пирсона) превышающим 0,6; слабой тесноты – менее 0,3. Оценка значимости корреляционной зависимости осуществлялась согласно стандартным методам статистического анализа.

Для непараметрических показателей, измеряемых в шкалах наименований и анализа малых размеров выборок пользовались методами порядков, а также показателей, не соответствующих нормальному закону распределения, рассчитывали частоту встречаемости тех или иных значений, выраженную в процентах. Статистическую оценку достоверности отличий осуществляли путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 согласно методам статистического анализа таблиц сопряженности. Статистически значимой (достоверной) считалась вероятность различия выборок (p), превышающая 5 % (0,05).

С целью установления количественных закономерностей между изучаемыми показателями иммунобиологической реактивности организма проводился множественный корреляционный анализ с определением коэффициента детерминации, позволяющего оценить силу связи между ними. Достоинство такого анализа состоит в том, что выявляется относительная роль (доля) каждого исследуемого показателя в формировании общего уровня реактивного потенциала организма. Для оценки адекватности моделей использовали ROC-анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC-curve). В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Для количественной оценки эффективности терапии рассчитаны следующие показатели:

- снижение абсолютного риска неэффективности лечения;
- снижение относительного риска неэффективности лечения;
- число больных, которых необходимо лечить в течение заданного периода времени для достижения благоприятного исхода у одного пациента.

РАЗДЕЛ 3

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Со временем обнаружения различий путей передачи инфекций и длительности инфекционного периода при гепатите А и В многие ученые различных стран пытаются установить клинико-лабораторные параметры, по которым можно отдифференцировать данные заболевания. Кроме того, нет возможности отличить вирусный гепатит В от гепатита А по клиническим признакам желтушного периода.

Однако до настоящего времени остаются невыясненными некоторые проблемы вирусного гепатита, в частности, клинико-иммунологические различия заболеваний, вызванных вирусами А, В и С причины и частота клинического процесса у переболевших острым вирусным гепатитом.

Критерии верификации диагноза вирусного гепатита А, В и С у детей, основаны на эпидемиологических, этиопатогенетических и лабораторных признаках (Таблица 6) [201].

В соответствии с приведенными критериями Таблицы 6, нами ретроспективно изучены истории болезни с верифицированными диагнозами вирусного гепатита А (203), В (252) и С (25).

Таблица 6 – Критерии верификации диагноза гепатита А, В и С

Гепатит А	Гепатит В	Гепатит С
Отсутствие HBsAg в крови при систематическом определении с первых дней амбулаторного или стационарного лечения	Наличие в сыворотке крови HBsAg	Отсутствие HBsAg в сыворотке крови
Отсутствие трансфузий крови, плазмы в анамнезе на протяжении 6 месяцев до заболевания гепатитом	Наличие в анамнезе за 2–4 месяца до заболевания гепатитом трансфузий плазмы, крови (как при наличии, так и при отсутствии HBsAg)	Контакты с родителями больными, вирусным гепатитом С. Контакт с инфицированной кровью при внутривенных инъекциях, нанесение татуировок
Наличие контакта с больным вирусным гепатитом в детском учреждении или в семье за 2–4 недели до появления клинических признаков гепатита	Наличие тесного контакта с больным гепатитом В и развитие заболевания после инкубации сроком 2 месяца и более	Возможна вертикальная передача вируса от матери к ребенку. Наличие тесного контакта с больным гепатитом С

Согласно данным Таблицы 7, четко видны существенные различия возраста детей, перенесших острый гепатит А, В, С. Среди больных гепатитом А был лишь 1 ребенок первого года жизни. Дети раннего возраста составили 11,4 %, дошкольного возраста – 22,1 %, школьного – 66,0 %.

Таблица 7 – Распределение детей в группах с верифицированным диагнозом гепатита А, В и С в зависимости от возраста (абс., %)

Возраст, годы	Верифицированный диагноз						Всего	
	Гепатит А		Гепатит В		Гепатит С			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
1 мес–1	1	0,5	49	19,4	-	-	50	10,4
1–3	23	11,4	64	25,4	2	8,0	89	18,6
3–7	45	22,1	29	11,6	4	16,0	78	16,3
7–14	59	29,1	48	19,0	8	32,0	115	23,9
> 14	75	36,9	62	24,6	11	44,0	148	30,8
Всего	203	100	252	100	25	100	480	100

Иная закономерность выявлена у детей, больных вирусным гепатитом В: среди них дети первого года жизни составили 19,4 %, 1–3 года – 25,4 %, дошкольного возраста – 11,6 %, школьного – 43,6 %.

Таким образом, по мере увеличения возраста частота гепатита В снижается, а гепатита А нарастает.

Указанные различия в возрастном распределении детей, больных вирусным гепатитом А и В являются следствием особенностей иммунитета к названным вирусам. Естественно у многих матерей имеется иммунитет к вирусу гепатита А, которые они передают детям. Однако напряженность врожденного иммунитета ослабевает, наряду с этим расширяются контакты подрастающего ребенка с внешней средой, вследствие чего увеличивается возможность инфицирования.

С возрастом у детей увеличивается заболеваемость гепатитом С, что, вероятно, обусловлено особенно в подростковом периоде, другими факторами: социально-экономическим уровнем жизни, передачей вируса пренатально (in utero, или трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально (при уходе за ребенком).

Анализ частоты различных форм вирусного гепатита у детей с верифицированным диагнозом показал, что тяжелая форма гепатита А имела место в 1,9 %, в то время как при гепатите В – в 17,5 % случаев (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение детей с верифицированными диагнозами вирусного гепатита А, В и С по возрастам, формам и вариантам (абс.,%)

Возраст, Годы		Формы и варианты болезни							
		Желтушная форма						Безжелтушная форма	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ВГА	1 мес–1	-	-	-	-	-	-	1	0,5
	1–3	-	-	1	0,49	-	-	27	13,3
	3–7	-	-	11	5,4	7	3,44	28	13,8
	7–14	2	0,98	12	5,9	14	6,89	19	9,4
	> 14	2	0,98	41	20,2	12	5,91	25	12,3
	Всего (203)	4	1,96	65	32,0	35	16,24	99	48,8
ВГВ	1 мес–1	19	7,5	12	4,7	2	0,8	23	9,1
	1–3	6	2,3	13	5,5	3	1,2	39	15,4
	3–7	6	2,38	8	3,1	2	0,8	16	6,3
	7–14	5	1,98	22	8,7	4	1,58	14	5,5
	> 14	8	3,17	39	55,5	2	0,8	9	3,5
	Всего (252)	44	17,5	94	37,3	13	5,1	101	40,1
ВГС	1 мес–1	-	-	-	-	-	-	-	-
	1–3	-	-	-	-	-	-	2	8,0
	3–7	-	-	-	-	-	-	4	16,0
	7–14	-	-	-	-	-	-	8	32,0
	> 14	-	-	-	-	-	-	11	44,0
	Всего (25)	-	-	-	-	-	-	25	100

Особого внимания заслуживают безжелтушные варианты острого вирусного гепатита, которые регистрируются при вирусном гепатите А и В приблизительно с одинаковой частотой $48,8 \pm 2,9 \%$, $40,1 \pm 1,8 \%$ ($p > 0,05$); вирусного гепатита С – в 100 % случаев. Наиболее типичные симптомы начального периода болезни: рвота, анорексия, астеновегетативные расстройства при вирусном гепатите А и В встречались с одинаковой частотой; артралгия, зуд кожных покровов – в единичных случаях. Признаки интоксикации выявлялись преимущественно при вирусном гепатите В.

Выявлено влияние возраста на частоту таких симптомов как рвота, тошнота и анорексия, которые значительно чаще наблюдались у детей старше 3 лет при вирусном гепатите В по сравнению с детьми, имеющими вирусный гепатит А.

Следовательно, предложить какие-либо специфические симптомы в начальном периоде гепатита А и В с целью дифференциальной диагностики не представляется возможным. Однако, следует учитывать наличие температурной реакции в первые 2–3 дня преджелтушного периода (вирусемия) при вирусном гепатите А.

Длительная затяжная гипербилирубинемия для детского возраста не характерна: к 25–30 дню болезни уровень билирубина нормализуется как при вирусном гепатите А, так и при гепатите В (среднетяжелая форма). Лишь, при тяжелой форме гепатита В гипербилирубинемия имеет затяжной характер.

Следовательно, у всех детей гепатит В протекает более тяжело по сравнению с детьми, имеющими гепатит А. Длительность гипербилирубинемия при вирусном гепатите А и В у детей представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Содержание билирубина в сыворотке крови у детей с вирусным гепатитом А и В ($M \pm m$)

Сроки исследования (дни)	Формы и варианты болезни					
	Желтушный вариант					
	Гепатит А (n=203)			Гепатит В (n=252)		
	Тяжелая	Среднетяжелая	Легкая	Тяжелая	Среднетяжелая	Легкая
до 10	-	66,1±8,7*	34,2±3,2**	121,2±12,1	83,1±5,9*	23,2±5,1**
15–20	-	18,8±3,6*	11,7±1,8**	34,5±5,3	112,6±11,6*	12,8±1,8**
25–30	-	7,5±1,2*	6,3±0,9**	24,2±3,1	16,0±2,05*	5,8±0,8**
Примечание – достоверность различия между показателями обеих групп * $p < 0,05$, ** $p > 0,05$						

Среди 252 детей при вирусном гепатите В HBsAg обнаружен у $60,7 \pm 3,9$ %, из них $28,9 \pm 1,8$ % трансфузии крови и плазмы не получали. В отдельных случаях инфицирование детей ($5,4 \pm 0,7$ %) связано с инъекцией инсулина,

внутривенными введениями антибактериальных препаратов ($10,5 \pm 0,9 \%$), мелкими оперативными вмешательствами ($8,0 \pm 0,6 \%$). В то же время у $5,0 \pm 0,2 \%$ при тщательном сборе анамнеза других причин выявить не удалось.

Кроме того, нами установлено, что в первую декаду заболевания частота HBs-антигемии значительная как при желтушных вариантах болезни ($51,2 \pm 3,1 \%$), так и при безжелтушных – $60,9 \pm 3,7 \%$ ($p > 0,05$). На третьей декаде болезни выявлены значительные различия частоты обнаружения HBsAg при вирусном гепатите А ($16,7 \pm 2,4 \%$) и В ($49,9 \pm 4,3 \%$) статистически достоверно ($p > 0,005$). Более выраженные различия выявлены особенно на 5-й декаде болезни – $5,1 \pm 0,9 \%$ (ВГА) и $53,9 \pm 4,1 \%$ (ВГВ) ($p > 0,005$) соответственно. Длительная антигемия при безжелтушных вариантах вирусного гепатита является, вероятно, проявлением недостаточности иммунных реакций. Продолжительность воспалительного процесса в печени, определяется также длительностью HBs-антигемии.

Персистирование HBsAg выявлено исключительно у детей, имеющих безжелтушные варианты болезни – $26,9 \pm 0,6 \%$. У данных больных наблюдалось в последующем формирование хронического гепатита. В тоже время, у перенесших безжелтушные варианты острого вирусного гепатита В при отсутствии HBs-антигемии в $2,9 \pm 0,4 \%$ случаев наблюдалась хронизация воспалительного процесса. Частота формирования хронического процесса в печени при желтушных формах болезни значительно ниже у больных с наличием HBsAg ($2,7 \pm 0,9 \%$), так и при его отсутствии ($5,1 \pm 1,5 \%$). Суммарно после острого вирусного гепатита В хроническое течение воспалительного процесса в печени выявлено в $15,4 \%$ случаев, вирусного гепатита А – в $0,4 \%$. Вирусный гепатит А у детей первого года жизни крайне редко встречался ($0,5 \%$), что связано, вероятно, с наличием у них пассивного иммунитета.

Установлено, что вирусный гепатит В характеризовался большей длительностью патологического процесса, а также замедленной динамикой развития болезни, поэтому формирование хронического процесса, в основном, обусловлено самим вирусом.

Манифестные формы вирусных гепатитов, при которых иммунологическая реакция выражена максимально, формирование хронического воспалительного процесса отсутствует. Особенности ответной реакции организма на внедрение этиологического агента позволяют предположить, что это способствует развитию длительного персистирования HBsAg. Особый интерес представляет анализ летальности от вирусного гепатита В: гепатаргия I и II степени развилась у 3 (1,3 %) детей раннего возраста, из них осталось живыми 2 – прекоматозное состояние длилось $14,5 \pm 0,9$ час. Особенностью заболеваемости острым вирусным гепатитом С у детей является то, что встречается он редко и не превышает 10,0 %. Соотношение желтушных и безжелтушных форм составляет 1:10–15. Это в полной мере относится и к новорожденным при перинатальном инфицировании. В детском возрасте чаще источником инфекции является мать.

Нами острый вирусный гепатит С выявлен в виде безжелтушных форм (5,2 %), что согласуется с литературными данными [184]. Поэтому общие принципы диагностики вирусных гепатитов А, В и С остаются прежними и основываются на клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических, инструментальных и морфологических методах обследования.

Таким образом, сопоставление клинических параметров при различных формах вирусного гепатита у всех детей не выявлено каких-либо особенностей, которые в начальном периоде заболевания позволили бы дифференцировать гепатит В от гепатита А. Такие различия имеются лишь в длительности инкубационного периода – наличие в анамнезе контактов в детских коллективах и обнаружении HBsAg – это позволяет с большей вероятностью заподозрить вирусный гепатит В.

Поэтому лабораторные показатели, в том числе энзимные тесты, не могут быть использованы для дифференциальной диагностики в начальном периоде болезни. Материалы нашего ретроспективного исследования с полной очевидностью свидетельствуют о том, что клинические проявления вирусного гепатита В настолько сходные с другими вирусными гепатитами (А, С), что следует сделать вывод об идентичности патогенеза данных гепатитов (А, В, С).

Однако острый вирусный гепатит А у детей первого года жизни не встречается в связи с наличием пассивного иммунитета; гепатит В отличается длительностью патологического процесса, чаще формируется хроническое течение, а летальные исходы исключительно при гепатите В. Различия в исходах вирусных гепатитов А и В, по-видимому можно объяснить неодинаковостью антигенной структуры вируса А, В и большим сходством антигенных детерминант вируса В с тканевыми антигенами человека, что и обуславливает особенности ответной реакции организма больного, заразившегося гепатитом В. Это находит подтверждение в длительном персистировании HBsAg, выявившего различия клеточной реакции у детей при вирусном гепатите А и В. В этиологической структуре хронических вирусных гепатитов у детей произошли существенные изменения. Из года в год возрастает доля гепатита С, который составляет 25–51 % (2005–2012 гг.), тогда как доля гепатита В неуклонно снижается 57–44 %. Удельный вес других вирусных гепатитов за последние годы не превышает 2 % (данные СЭС Донецкой области). Аналогичная закономерность прослеживается среди детей первого года жизни: доля гепатита А составляет не более 1–3 %, гепатита В – 11 %, гепатита С – 85,8 %; другие гепатиты – не более 7 %. Особенно быстро растет число носителей вируса гепатита С (соотношение вирусного гепатита к носительству 1 вируса почти равнозначно хроническому малоактивному гепатиту С). Поэтому следует предположить в будущем увеличение числа больных циррозом печени, особенно в условиях отсутствия эффективных методов диагностики и профилактики, что согласуется с данными литературы [23, 41, 148].

Кроме того, нами выявлены менее оптимистичные результаты изучения течения вирусного гепатита В. Несмотря на отчетливое ежегодное снижение количества регистрируемых случаев острой HBV-инфекции 1,9 против 15,3 на 100 тыс. детского населения (2005 г.), а также носительства – 8,1 против 22,8 (2000 г.). С клинической точки зрения заболевание хорошо изучено. Однако острая инфекция проявляется преимущественно среднетяжелыми и тяжелыми формами, при этом сохраняется риск возникновения фульминантных форм с летальным исходом (0,5 %). Главная проблема заключается в том, что

относительно высок процент безжелтушных, стертых и субклинических форм с одной стороны, при которых высока вероятность перехода в хроническое течение; с другой стороны, установлено, что практически все случаи острого манифестно протекающего гепатита не имеют исход в хронизацию и обязательно заканчиваются выздоровлением с полным восстановлением структуры и функции печени. Это позволяет рассматривать хронический гепатит не как исход острой фазы, а как самостоятельную клиническую форму. Поэтому изучение характера иммунологического реагирования при вирусных гепатитах В позволяет нам обосновать концепцию перехода острого процесса в хронический, в основе которого лежит дисбаланс клеточного иммунитета, снижение функциональной активности клеток макрофагально-фагоцитарной системы, ослабление синтеза интерферона, что в конечном итоге допускает длительную персистенцию и сохранение патологического процесса в печени, когда паренхима печени, нагруженная вирусными антигенами, включается в иммуноопосредованный процесс. Данный механизм клеточного иммунитета не приводит к очищению от возбудителя, заболевание приобретает хроническое течение. Несмотря на то, что вирусный геном может быть полностью интегрирован в геном гепатоцитов, чаще интегрирует только ген вируса, ответственный за синтез поверхностного антигена, чем объясняется необычайно высокая продукция HBsAg в исходе хронического вирусного гепатита В при так называемом «здоровом носительстве» HBV.

Таким образом, проведенное ретроспективно изучение некоторых аспектов клинического течения и исходов острых вирусных гепатитов А, В, С у 480 детей, свидетельствует о том, что парентеральные вирусные гепатиты (В, С) по-прежнему остаются одной из наиболее актуальных проблем оптимизации не только дифференциальной диагностики на ранних этапах болезни, а также необычайно высокой продукции HBsAg и вируса гепатита С в исходе острого гепатита при так называемом «здоровом носительстве» (HBV, HCV), что явилось предметом нашего научного исследования.

РАЗДЕЛ 4

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И С У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

4.1. Особенности клинического течения при различных вариантах хронического гепатита В, С у детей

В настоящем разделе приведена клинико-лабораторная характеристика хронических вирусных гепатитов В, С в различные фазы процесса (ремиссии, вялотекущего процесса, обострения) у детей. Используются данные 144 детей в длительной динамике наблюдения при стационарном и амбулаторном лечении.

Согласно данным Таблицы 10, этиологической причиной развития болезни у 85 (59,03 %) детей явился вирус гепатита В, у остальных 59 (40,97 %) – вирус гепатита С. Среди различных факторов, способствующих формированию хронического процесса, ведущим оказался материнский при вирусном гепатите В – 39 (45,88 %) случаев; при вирусном гепатите С – в 17 (18,81 %). Так, инфицирование новорожденных преимущественно осуществлялось во II и III триместре: во II триместре – 10 (11,76 %) HBV и 7 (11,86 %) HCV; в III триместре – 16 (18,82 %) и 4 (6,78 %) соответственно в связи с тем, что матери во время беременности (II и III триместр) переболели вирусным гепатитом. При этом особое значение для развития неонатального вирусного гепатита имел характер специфических иммунологических маркеров в крови матери и ребенка.

Таблица 10 – Факторы, способствующие развитию хронических вирусных гепатитов В и С у детей (абс., %)

	Гепатит В		Гепатит С		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Материнские факторы:						
а) вирусный гепатит В или С до беременности	11	12,94	6	10,17	17	11,81
б) во время беременности:						
I триместр	2	2,35	-	-	2	1,39
II триместр	10	11,76	7	11,86	17	11,81
III триместр	16	18,82	4	6,78	20	13,89
Итого:	39	45,88	17	28,81	56	38,89
Переносил ли ребенок острый вирусный гепатит?	15	17,65	2	3,39	17	11,81
Длительный семейный контакт с больными хроническим вирусным гепатитом В, С:	19	22,35	15	25,42	34	23,61
Переливание крови и ее компонентов по поводу других заболеваний	7	8,24	13	22,03	20	13,88
Хирургические вмешательства по поводу других заболеваний	5	5,88	12	20,34	17	11,81
Итого:	85	100	59	100	144	100

Вирусные гепатиты у женщин во время беременности характеризовались этиологическим разнообразием и наличием всего спектра проявлений, характерных для вирусных инфекций, вызываемых различными агентами. Особенностью клинических проявлений вирусных гепатитов В и С у данных беременных была выраженность частоты холестатического синдрома, обусловленного функциональными изменениями желчевыводящей системы при беременности, а тяжесть течения болезни, как правило, нарастала с увеличением сроков беременности. Диагноз у всех беременных верифицирован по данным клинико-лабораторных исследований с определением HBsAg, ДНК, РНК, HBeAg, специфических IgM, IgG.

Легкая форма болезни наблюдалась у 11 (28,2 %) беременных с вирусным гепатитом С и среднетяжелая форма у 28 (71,8 %) беременных с гепатитом В.

Оценка состояния новорожденных осуществлялась с использованием основных параметров, характеризующих период адаптации новорожденного: оценка по шкале Апгар, масса и длина тела при рождении; физиологическая убыль массы тела и срок восстановления; отторжение пуповинного остатка; наличие физиологической желтухи, затяжной непрямой гипербилирубинемии. Для определения биохимических показателей и маркеров вирусного гепатита брали кровь из пуповины путем венепункции.

Установлено преобладание новорожденных 34 (60,7 %) с массой тела при рождении 2500–3500 г., длиной тела $48 \pm 0,9$ см – 17 (30,3 %), оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов – 43 (76,7 %). Недоношенные дети, рожденные в сроке беременности 36–38 недель составили 13 (23,2 %) новорожденных. В асфиксии I-й степени родилось 8 (14,3 %) новорожденных. Физиологическая убыль массы тела у всех детей составила 120 ± 17 гр.; желтуха сохранялась в течение $20,8 \pm 2,2$ дней, то есть затяжная гипербилирубинемия. Против вирусного гепатита В не вакцинированы.

Изучение развития, течения и исходов НВ-вирусной инфекции у новорожденных позволило определить различную значимость специфических маркеров, выявляемых в крови матери и ребенка. В зависимости от наличия у матери HBsAg во времени наступления родов были сформированы три группы новорожденных.

Первую группу составили 9 детей (23,7 %), матери которых имели в крови HBsAg. НВ-вирусная инфекция развивалась в III триместре беременности, роды происходили в остром периоде болезни в конце 3-й недели желтушного периода. Риск перинатального инфицирования в этой группе новорожденных высокий, так как у всех был обнаружен HBsAg. При этом в крови у всех новорожденных HBsAg выявлялся на 13–15-й день жизни одновременно с HBeAg.

Вторую группу составили 7 (17,9 %) новорожденных, у матерей которых выявлен вирусный гепатит В в III триместре беременности, однако роды

происходили позже в периоде ранней реконвалесценции. При этом у всех матерей в крови продолжал определяться HBsAg на протяжении раннего и позднего периода реконвалесценции.

В отличие от новорожденных первой группы, только у 2 (7,4 %) детей во второй группе была выявлена HBs-антигенемия на 2-й неделе жизни. У 2/3 обследованных новорожденных в пуповинной крови или в сыворотке, взятой в первые дни жизни, были выявлены антитела к HBsAg. В то же время антитела у матерей отсутствовали, несмотря на наличие HBsAg. Необходимо обратить особое внимание на то что: при наличии в пуповинной крови антител к HBsAg у данных детей HBsAg – антигенемия при последующем наблюдении в течение года отсутствовала. Антитела к HBsAg повторно выявляли в возрасте 5–6 месяцев и только у 4 (10,2 %) детей в возрасте 12 месяцев.

Матери 10 (25,6 %) новорожденных 3-й группы переболели HB-вирусной инфекцией во II-м триместре беременности, и роды происходили в периоде реконвалесценции, спустя 6–7 месяцев после клинического выздоровления и освобождения от HBs-антигенемии. У всех матерей и в пуповинной крови новорожденных выявили анти-HBs и сохранялись в течение 3–6 месяцев после рождения. HBsAg у новорожденных не обнаружен.

Поэтому инфицирование HB-вирусом новорожденных происходило при заболевании матери во II-м триместре, как правило, незадолго до родов, когда сформировались те компоненты печеночной клетки, которые могут обеспечить репродукцию вируса. Антитела HBs пуповинной крови обнаруживали почти у всех новорожденных. Однако они не оказывали подобно антителам к HBsAg защитное действие на организм новорожденного, а их наличие в пуповинной крови не отражало инфицирование HB-вирусом. Идентификация классов специфических иммуноглобулинов позволяет утверждать принадлежность данных антител к антигену инфекционности (HBe) у детей к IgG.

Распространенность HCV – инфекции в детской популяции развитых стран составляет 0,1–0,4 %, в странах с низким социально-экономическим уровнем достигает 1,8–5 %. Основным путем инфицирования детей также является

передача вируса от матери к ребенку. Передача вируса, как и при вирусном гепатите В происходит трансплацентарно, интранатально или постнатально (при уходе матери за ребенком). Однако последнее встречается очень редко. Риск перинатальной передачи HCV ребенку от матери составляет 2,5–9,2 %.

В настоящее время не существует точных методов диагностики вероятности инфицирования ребенка, рожденного от матери с вирусным гепатитом С. Однако многочисленные исследования по изучению факторов риск перинатальной передачи вируса свидетельствуют о различной степени их доказательности. Степень доказательности риска перинатального инфицирования детей с вирусом С представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Степень доказательности риска перинатального инфицирования детей с вирусом С

Показатели	Сильная (А)	Достаточной (В)	Недостаточной (С)
Высокая вирусная нагрузка у матери повышает риск инфицирования ребенка		+	
Неопределяемая РНК во время беременности имеет низкий риск инфицирования ребенка, но полностью этот риск исключить нельзя			+
Инструментальные акушерские манипуляции, особенно у женщин с высокой вирусной нагрузкой, увеличивает риск инфицирования ребенка			+
Кесарево сечение не снижает риск вертикального инфицирования		+	
Грудное вскармливание не увеличивает риск инфицирования		+	
Коинфекция ВГС / ВИЧ повышает риск инфицирования ребенка	+		

Диагностика вирусного гепатита С у новорожденных проводилась на основе данных эпидемиологического анамнеза: у 7 (11,86 %) беременных женщин диагностирован вирусный гепатит С во II триместре; у 4 (6,78 %) – в

III триместре; клинического осмотра: у всех новорожденных наблюдалась затяжная гипербилирубинемия в течение 3–4 недель, размеры печени в пределах возрастной нормы, физиологическая потеря массы тела восстановилась в течение $2,0 \pm 0,4$ недель; результаты биохимических и специфических маркеров вирусного гепатита С (Таблица 12).

Все новорожденные от матерей с вирусными гепатитами В, С, которые были диагностированы во II и III триместрах беременности, имели затяжную гипербилирубинемия.

Согласно данным Таблицы 12, у всех новорожденных независимо от этиологической причины общий билирубин и его фракции в динамике был в пределах физиологического уровня; трансферазы (АлАТ, АсАТ) увеличены (3,3 и 3,6 нормы) соответственно; коэффициент де Ритиса $> 1,0$; специфические маркеры: РНК HCV и анти-IgM HCV положительные. Несмотря на скудную клинику – лабораторную симптоматику у данных новорожденных хронизация процесса возможна. Это требует длительного наблюдения за ребенком и проведения профилактического лечения.

Таблица 12 – Критерии лабораторного подтверждения диагноза у новорожденных от матерей с вирусным гепатитом В и С ($M \pm m$)

Нозология		Сроки	Биохимические показатели					Сила*	
			Общий билирубин (мкмоль/л)	Прямой билирубин (мкмоль/л)	АлАТ (ммоль/л)	АсАт (ммоль/л)	АсАТ/ АлАТ		
Вирусный гепатит В		3–4 недели	94,6±2,6	9,9±0,7	2,14±0,06	2,47±0,05	1,15	В	
		1–2 месяца	75,8±2,1	3,8±0,9	2,42±0,04	2,74±0,09	1,13	В	
Вирусный гепатит С		3–4 недели	88,6±2,8	7,9±0,6	2,19±0,05	2,23±0,04	1,02	В	
		1–2 месяца	72,8±3,1	4,9± 0,4	2,15±0,03	2,36±0,02	1,09	В	
Условно здоровые дети		0–1 месяцев	17–68 до 102,6	4,3–12,8	0,1–0,5	0,1–0,68	1,0		
		1–12 месяцев	6,8–20,5	0,85–3,4	0,1–0,5	0,1–0,68	1,0		
Специфические маркеры									
Нозология	Сроки	HBsAg	HBeAg	ДНК	IgM	IgG	РНК HCV	Суммарные анти-HCV	*Сила
Вирусный гепатит В	3–4 недели	+++	отр.	86±4,3 x 10 ⁵	0,9±0,02	2,8±0,09	отр.	отр.	В
	3 месяца	+++	обнар.	*99±5,4 x 10 ⁵	*1,2±0,05	*2,2±0,07	отр.	отр.	В
Вирусный гепатит С	3–4 недели	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	2,9±0,5x10 ⁴	2,4±0,4	В
	3 месяца	отр.	отр.	отр.	отр.	отр.	**2,6±1,1x10 ⁴	**3,1±0,2	В
Примечание – достоверность различия между первым и вторым исследованием: * – p < 0,05; ** – p > 0,05									

Выводы. Перинатальная HBV- и HCV-инфекция у детей от матерей с острым или хроническим вирусным гепатитом В, С во II и III триместре беременности протекает преимущественно в виде персистентной инфекции с маловыраженными клиническими проявлениями и характеризуется в последующем, вероятно, формированием первичного хронического вирусного гепатита. Персистентная HBV-инфекция не развивается у детей при наличии в пуповинной крови новорожденных анти-HBs. Все дети, рожденные от матерей с острым гепатитом В и С, подлежат динамическому наблюдению в течение 2-х лет и обследованию на наличие положительных маркеров: HBsAg, HBeAg, ДНК, IgM, IgG, РНК, HCV, суммарные анти-HCV с целью ранней диагностики и своевременного предупреждения осложнений.

4.2. Клинико-патогенетические особенности перинатальных гепатитов на современном этапе у детей

Среди наблюдаемых нами 144 больных хроническим вирусным гепатитом В – 85 и гепатитом С – 59 перенесли желтушный вариант болезни в 37 (24,8 %) случаев, безжелтушный в 107 (75,2 %), то есть чаще в 3,0 раза наблюдался безжелтушный вариант (Таблица 13).

Согласно данным Таблицы 13, при хроническом вирусном гепатите В соотношение желтушных и безжелтушных вариантов болезни составило 1:2,3, при вирусном гепатите С – 1:4,3. Безжелтушные формы преимущественно наблюдались у детей с хроническим гепатитом С в 81,4 % случаев, с хроническим гепатитом В – 69,5 %. Заболевание проявлялось в основном в школьном возрасте и составило: 52,5 % (HCV-инфекция) против 27,2 % (HBV-инфекция).

Таблица 13 – Структура вариантов хронических вирусных гепатитов В, С у детей в зависимости от возраста (абс.,%)

Форма болезни	Возраст (мес., годы)	Вирусный гепатит					
		ВГВ		ВГС		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Желтушная (n=37)	1–3	9	10,5	5	8,5	14	9,7
	3–7	6	7,1	2	3,3	8	5,5
	7–14	4	4,7	1	1,7	5	3,4
	> 14	7	8,2	3	5,1	10	6,9
	Всего	26	30,5	11	18,6	37	24,8
Безжелтушная (n=107)	1–3	22	25,8	10	17,1	32	22,2
	3–7	14	16,5	7	11,8	21	14,5
	7–14	12	14,3	19	32,2	31	21,5
	> 14	11	12,9	12	20,3	23	15,9
	Всего	59	69,5	48	81,4	107	75,2
Итого		85	59,02	59	40,98	144	100

Недостаточно изучен вопрос на каком этапе происходит формирование хронического течения вирусного гепатита В, С с учетом различных причин инфицирования. Причинами хронического вирусного гепатита В у 46 (31,9 %) детей явились: ранее перенесенный ОВГВ - 15 (10,4 %) случаев, длительный семейный контакт с больными ХВГВ – 19 (13,2 %), переливание крови и ее компонентов – 7 (4,8 %), хирургические вмешательства – 5 (3,5 %); хронического вирусного гепатита С у 42 (29,1 %) детей: ранее перенесенный ОВГС - 2 (1,4 %) случаев, длительный семейный контакт с больными ХВГС - 15 (10,4 %), переливание крови и ее компонентов - 13 (9,0 %), хирургические вмешательства – 12 (8,3 %) соответственно. В 17 (11,8 %) случаев сведения о первоначальном варианте гепатита отсутствуют.

Спорным остается вопрос перехода острого вирусного гепатита в хронический процесс при воздействии различных факторов, в том числе, наложение другой вирусной или бактериальной инфекции. Непосредственный переход безжелтушного варианта острого вирусного гепатита в хронический гепатит наблюдается в 1,9–3,79 % случаев [42]. Заболевание у данных детей клинически протекает бессимптомно. Формирование хронического гепатита

может происходить как вторично после окончания острого заболевания, так и первично с самого начала болезни. Среди детей, имеющих безжелтушные формы вирусного гепатита В, диагностируется большая частота носительства HBsAg. Более благоприятный исход имеют желтушные формы, при которых выздоровление больных происходит в течение нескольких недель. Кроме того, при установлении частоты формирования хронического гепатита после перенесенного ранее острого гепатита очень трудно определить окончательное выздоровление, так как не все переболевшие находятся под диспансерным наблюдением из-за неявки к врачу.

Так как хронический гепатит у детей не имеет типичных клинических проявлений, а специфические симптомы отсутствуют, диагноз хронического гепатита может быть установлен лишь по совокупности клинических и специфических лабораторных данных. Поэтому зачастую подозрение на хронический гепатит возникает при массовом лабораторном обследовании контактных в детских учреждениях и семейных очагах.

Выявленный нами хронический гепатит в 10 (6,9 %) случаев установлен в связи с гепатомегалией; в 6 (4,2 %) – при анемии. Это послужило основанием для обследования с целью верификации и дифференциальной диагностики заболевания печени. В отдельных случаях наблюдалось увеличение правой доли печени и значительное ее уплотнение как один из первых клинических проявлений хронического процесса у 3 (2,08 %) детей.

В анамнезе у данных детей выявлялся ранее перенесенный безжелтушный вариант вирусного гепатита В, С, либо семейный контакт. Однако острый или хронический вирусный гепатит не диагностирован.

Основными симптомами, характерными для хронического гепатита являются диспепсические и неврологические нарушения. Отсутствие четко очерченной клинической картины у данных детей дало основание использовать термин «дискомфорт» для характеристики самочувствия больных хроническим гепатитом В или С.

Переход хронического гепатита в фазу ремиссии знаменует благоприятную динамику патологического процесса в печени – при длительности данной фазы (не менее 6 месяцев). Ремиссия, как правило, следует за фазой вялотекущего процесса и лишь в отдельных случаях наступает непосредственно после обострения.

При анализе клинических данных у 144 детей, находящихся в фазе ремиссии, установлено, что самочувствие у 64 (44,4 %) детей оставалось удовлетворительным: при хроническом вирусном гепатите В – у 36 (42,4 %) детей; при хроническом вирусном гепатите С – у 28 (47,5 %). Дети жалоб не предъявляли, вели себя активно в играх и на занятиях, и не чувствовали недомогания.

У 80 (55,6 %) детей ведущими жалобами при вирусном гепатите В были: утомляемость – у 58 (68,3 %), снижение аппетита – у 19 (22,4 %), запоры – у 14 (16,5 %), боли в правом подреберье – у 11 (12,9 %); при вирусном гепатите С – у 48 (81,3 %), 15 (25,4 %), 16 (27,1 %), 11 (18,7 %) соответственно, то есть чаще в 1,2 раза наблюдалась утомляемость, в 1,4 – боли в правом подреберье и в 1,6 – запоры у детей при вирусном гепатите С по сравнению с детьми, имеющими хронический вирусный гепатит В в фазе ремиссии. Школьная успеваемость хорошая или отличная наблюдалась у 69 (47,9 %) детей (Таблица 14).

Кроме этого в 94 (65,2 %) случаев нами зарегистрировано увеличение правой доли печени ($1,1 \pm 0,3$ см), у 12 (8,3 %) детей – печень плотная, у 21 (14,5 %) – средней плотности и реже – увеличение селезенки (15,2 %).

Следовательно, в фазе ремиссии можно выявить клинически проявления хронического гепатита. Однако, для более обоснованной оценки особенностей характера поражения печени необходимо проведение лабораторных исследований.

Таблица 14 – Частота жалоб, предъявляемых больными хроническим вирусным гепатитом В и С в фазе ремиссии (абс., %).

Вариант Признаки	Вирусный гепатит В		Вирусный гепатит С		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Утомляемость после уроков	22	25,9	17	28,8	39	27,3
Утомляемость по вечерам	36	42,4	31	52,5	67	46,5
Повышенная возбудимость	12	14,1	8	13,6	20	13,9
Боли в правом подреберье связанные с приемом пищи	4	4,7	6	10,2	10	6,9
Боли в правом подреберье не связанные с приемом пищи	7	8,2	5	8,5	12	8,3
Боли в левом подреберье	2	2,4	3	5,1	5	3,5
Тошнота	5	5,9	2	3,4	7	4,9
Снижение аппетита	19	22,4	15	25,4	34	23,6
Неприятный запах изо рта	11	12,9	8	13,6	19	13,2
Запоры	14	16,5	16	27,1	30	20,8
Отсутствие жалоб	36	42,4	28	47,5	64	44,4

Наиболее информативными являются энзимные тесты, которые отражают состояние гепатоцитов: ГлДГ, ЛДГ, позволяющие оценить патологический процесс в печени (Таблица 15).

Исходя из данных Таблицы 15 при хроническом вирусном гепатите В и С, показатели активности АлАТ и АсАТ превышали физиологический уровень в единичных случаях (8,4 % и 10,2 % против 15,3 % и 18,4 %) соответственно. При этом увеличение их активности было более выраженным при хроническом вирусном гепатите С в 3,5 раза (АлАТ) и 3,8 (АсАТ) по сравнению с показателями у детей при хроническом вирусном гепатите В – в 3 раза (АлАТ и АсАТ). Коэффициент де Ритиса составил у детей обеих групп $< 1,0$ ($0,66 \pm 0,06$ и $0,70 \pm 0,40$), что отражает наличие воспалительного процесса в печени ($> 1,0$). Однако, чаще регистрировались патологические значения митохондриального энзима (ГлДГ, ЛДГ), так как средние показатели их активности $3,9 \pm 0,20$ и $162,5 \pm 10,50$ (при хроническом вирусном гепатите В) и $3,5 \pm 0,10$; $116,6 \pm 11,80$ (при хроническом гепатите С) превышали верхнюю границу физиологического уровня ($< 3,2$ Е/л; 45–105 ммоль/л) статистически достоверно ($p > 0,05$).

Таблица 15 – Спектр органоспецифических энзимов при хроническом вирусном гепатите В или С в фазе ремиссии у детей ($M \pm m$)

Показатели	Наименование показателей		
	Активность энзимов (ммоль/л)	Частота патологических показателей (%)	Условно здоровые дети (n=30)
Хронический вирусный гепатит В (n=85)			
АлАТ (ммоль/л)	2,04±0,07	8,4±0,03	0,1–0,68
АсАТ (ммоль/л)	1,35±0,04	10,2±0,40	0,1–0,68
Коэффициент де Ритиса (усл.ед.)	0,66±0,06	18,6±0,21	1,0
ГлДГ (Е/л)	3,9±0,20	72,4±0,70	< 3,2
ЛДГ (ммоль/л)	162,5±10,50	42,8±3,30	45–105
Хронический вирусный гепатит С (n=59)			
АлАТ (ммоль/л)	2,4±0,09*	15,3±2,20	0,1–0,68
АсАТ (ммоль/л)	1,7±0,07*	18,4±4,20	0,1–0,68
Коэффициент де Ритиса (усл.ед.)	0,70±0,04*	33,7±3,40	1,0
ГлДГ (< 3,2 Е/л)	3,5 ±0,10**	24,3±6,30	< 3,2
ЛДГ (ммоль/л)	116,6±11,80*	32,9±6,10	45–105
Примечание – достоверность различия между показателями у детей в зависимости от этиологии хронического вирусного гепатита *– $p < 0,05$; **– $p > 0,05$			

Лактатдегидрогеназа при вирусном гепатите В превышала в 1,5 раза, глютаматдегидрогеназа сохранялась в пределах физиологического уровня. Это свидетельствует о распространенности воспалительного процесса без выраженной глубины поражения.

Таким образом, при хроническом вирусном гепатите В или С в фазе ремиссии удастся выявить признаки поражения паренхимы печени. Так повышение цитоплазматических энзимов (АлАТ, АсАТ) при хроническом вирусном гепатите В и С, подтверждает наличие воспалительного процесса, а увеличение активности ЛДГ в сочетании с нормальными показателями ГлДГ отражает распространенность поражения печеночных клеток без их некроза.

Длительность фазы ремиссии у всех детей, больных хроническим вирусным гепатитом В или С, неодинакова (Таблица 16).

Таблица 16 – Активность энзимов и частота их патологических значений в зависимости от длительности фазы ремиссии при хронических вирусных гепатитах В или С у детей ($M \pm m$)

Показатели	Длительность фазы ремиссии						
	до 6 мес.			более 6 мес.			
	п	активность энзимов ед.	частота патологических значений, %	п	активность энзимов, ед.	частота патологических значений, %	Условно здоровые дети (n=30)
Вирусный гепатит В							
АлАТ (ммоль/л)	55	1,81±0,03	64,7	36	1,44±0,04	42,3	0,1–0,68
АсАТ (ммоль/л)	55	1,53±0,05	64,7	36	1,31±0,06	42,3	0,1–0,45
Коэффициент де Ритиса (усл. ед.)		0,85			0,90		< 1,0
ГлДГ (Е/л)	48	3,8±0,07	56,4	37	3,3±0,13	43,5	0–3,2
Коэффициент АлАТ+АсАТ/ГлДГ		0,88			0,83		0–0,35
ЛДГ (ммоль/л)	25	115,8±1,30	29,4	18	109,4±2,10	21,2	45-105
Вирусный гепатит С							
АлАТ (ммоль/л)	35	1,79±0,04**	59,3	27	1,73±0,03*	45,8	0,1–0,68
АсАТ (ммоль/л)	35	1,67±0,03*	59,3	27	1,65±0,08*	45,8	0,1–0,45
Коэффициент де Ритиса (усл. ед.)		0,93			0,97		< 1,0
ГлДГ (Е/л)	40	3,6±0,04*	67,7	34	2,9±0,11*	57,6	0–3,2
Коэффициент АлАТ+АсАТ/ГлДГ		0,96			1,2		0–0,35
ЛДГ (ммоль/л)	14	107,4±1,90*	23,7	17	119,4±3,10*	28,8	45–105
Примечание – достоверность различия между показателями у детей в зависимости от этиологии хронического вирусного гепатита *– $p < 0,05$; **– $p > 0,05$							

Согласно данным Таблицы 16, при вирусном гепатите В у 55 (64,7 %) детей наблюдалось повышение трансаминаз: в 2,7 раза (АлАТ) и в 3,4 (АсАТ), при вирусном гепатите С – в 2,6 раза (АлАТ) и в 3,7 (АсАТ) на протяжении ремиссии (до 6 месяцев) при $p > 0,05$. При наличии фазы ремиссии более 6 месяцев у 36 (42,3 %) детей при вирусном гепатите В сохранялось также повышение трансаминаз: в 2,1 раза (АлАТ) и в 2,9 (АсАТ); при вирусном гепатите С – в 2,5 раза (АлАТ) и в 3,7 (АсАТ), что свидетельствует о сохранение воспалительного процесса не зависимо от этиологии вирусного гепатита. Кроме этого, регистрировались патологические значения митохондриального фермента ГлДГ, так как средняя его активность (3,8–3,3 Е/л) при хроническом вирусном гепатите В и С (3,6–2,9 Е/л) превышали физиологический уровень на 18,7 % и 12,5 % (фаза ремиссии до 6 месяцев) статистически достоверно ($p < 0,05$).

Печень является идеальным органом для ультразвукового (УЗИ) исследования, поскольку имеет большой размер, прилегает к брюшной стенке и довольно однородна по своей структуре. Она является первым органом, который был обследован с помощью ультразвука. Размер печени оценивается по четырем показателям: для левой доли это передне-задний, медиально-латеральный и верхне-нижний размеры, для правой доли – только верхне-нижний размер.

При хронических вирусных гепатитах В, С у детей в основном имели место минимальная и низкая степень активности процесса и как следствие небольшое увеличение размеров печени (Рисунок 2, 3).



Рисунок 2 – Ребенок О., 17 лет.
Эхограмма печени при хроническом
вирусном гепатите В с циррозом



Рисунок 3 – Ребенок К., 12 лет.
Эхограмма печени при хроническом
вирусном гепатите В (минимальная
степень активности)

Согласно данным Таблицы 17 при хроническом вирусном гепатите В продольный и поперечный размеры печени были увеличены на 40,7 % и 22,5 %; хроническом вирусном гепатите С – 47,4 % и 12,5 %; носительстве ABsAg – 31,2 %, 8,5 %; носительстве HCV – 26,7 %, 4,7 % по сравнению с показателями условно здоровых детей ($p < 0,05$). Продольный и поперечный размеры, а также толщина селезенки превышали показатели условно здоровых детей на 16,7 %, 6,3 % и 14,7 % (ХВГВ) стадия ремиссии; 13,7 %, 8,9 % и 16,1 % (ХВГС); 5,4 %, 4,2 % и 4,3 % (носительство HBsAg); 13,0 %, 13,4 % и 10,1 % (HCV). У всех детей воротная и селезеночная вена были без особенностей ($p > 0,05$).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика ультразвуковых размеров печени и селезенки у детей при вирусном гепатите В или С у детей (n=144, M±m)

Показатели		ХВГВ (n = 85)	ХВГС (n = 59)	Носительс тво HBsAg (n =20)	Носительс тво HCV (n =22)	Условно здоровые (n =30)
Верхне-нижние размеры печени	Продольн ый правой доли	102,5±3,9*	107,3±4,2*	95,5±3,1**	92,3±2,9**	72,8±7,0
	Поперечн ый левой доли	54,8±2,3*	50,3±2,1*	48,5±2,9**	46,8±2,7**	44,7±1,9
Воротная вена		64,8±3,7**	66,4±2,7**	58,7±4,1**	60,3±2,8**	62,3±4,3
Разме	Продольный	81,4±2,9*	79,3±2,5*	73,5±2,1**	78,8±3,2**	69,7±3,3
	Поперечный	40,2±3,9**	41,2±3,4**	39,4±3,8**	42,9±3,4**	37,8±4,3
	Толщина	39,7±3,5*	40,2±2,7*	36,4±3,1**	38,1±3,9**	34,6±2,6
Селезеночная вена		46,7±3,3**	43,5±2,5**	45,8±3,1**	48,4±4,2**	44,9±6,8
Примечание – достоверность различия между показателями у детей в зависимости от этиологии хронического вирусного гепатит *– $p < 0,05$; **– $p > 0,05$						

Таким образом, воспалительный процесс в печени продолжается даже в начальном периоде фазы ремиссии, что диагностировать можно путем определения активности органоспецифических энзимов. Кроме этого коэффициент де Ритиса в сочетании с органоспецифическим энзимом (ГлДГ) позволит определить глубину поражения паренхимы печени и оценить адекватность терапии. Поэтому при исследовании энзимного спектра сыворотки крови не только в остром периоде и обострении вирусного гепатита В, С позволит выявить формирование хронического процесса в ранние сроки болезни, поскольку при благоприятном течении острого вирусного гепатита нормализация органоспецифических энзимов наступает к 40-му дню болезни.

4.3. Характеристика гемограммы при хроническом вирусном гепатите В и С в фазе ремиссии у детей

Надежным критерием оценки состояния здоровья детей при хроническом вирусном гепатите В и С продолжает оставаться гемограмма, которая является отражением внешних и внутренних процессов, протекающих в организме. По ней можно судить о состоянии регуляторных и иммунных функций организма, что позволяет косвенно интерпретировать гемограмму как иммунограмму.

Согласно данным Таблицы 18 установлено, что при хроническом вирусном гепатите В в фазе ремиссии у всех детей наблюдается снижение общего количества лейкоцитов на 18,3 % на фоне повышения количества эозинофилов на 11,5 % и лимфоцитов – на 9,3 %. При хроническом вирусном гепатите С содержание общего количества лейкоцитов снижено на 36,6 % на фоне повышения количества лимфоцитов на 14,5 %, то есть при хроническом вирусном гепатите С более выражена лейкопения (снижено количества лейкоцитов в 2 раза) по сравнению с показателем у детей, имеющих вирусный гепатит В. Это подтверждает вирусную этиологию поражения гепатоцитов и наличие сенсibilизации организма (эозинофия более выражена у детей при хроническом вирусном гепатите В – 11,5 % против 3,8 %) статистически достоверно ($p < 0,05$). Количество моноцитов в периферической крови превышало физиологический уровень на 9,4 % (ХВГВ) и 13,1 % (ХВГС). У детей, имеющих носительство HBsAg или HCV, показатели гемограммы сохранялись в пределах физиологической нормы, однако, наблюдалась более выраженная эозинофилия (количество эозинофилов только у детей с HCV превышало на 21,9 % физиологический уровень, $p < 0,05$).

Таблица 18 – Особенности гемограммы при хронических вирусных гепатитах В, С у детей (n=144, M±m)

Показатели	Хронический вирусный гепатит В (n=85)	Хронический вирусный гепатит С (n=59)	Носительство HBsAg (НВ-инфекции) (n=20)	Носительство вируса (НС-инфекции) (n=22)	Условно здоровые дети (n=30)
Эритроциты (Тл)	3,8±0,04*	3,7±0,07*	3,9±0,03*	4,0±0,09*	4,3±0,07
Гемоглобин (г/л)	124,0±2,7*	122,2±2,9*	128,0±2,3*	130,0±2,6*	141,2±0,5
Лейкоциты (Г/л)	6,7±0,30*	5,2±0,60*	8,8±0,80**	8,5±0,40**	8,2±0,7
СОЭ (мм/час)	6,9±0,50**	6,3±0,70**	7,1±1,10**	7,0±0,90**	8,3±0,7
Эозинофилы (%)	2,9±0,09*	2,7±0,04*	3,7±0,07*	3,1±0,09*	2,6±0,07
Палочкоядерные (%)	3,2±0,040*	2,8±0,05*	3,9±0,10**	3,0±0,09**	2,2±0,07
Сегментоядерные (%)	38,2±0,90*	37,1±1,30*	38,1±0,60*	40,5±1,20*	42,9±1,4
Лимфоциты (%)	49,0±0,70*	51,3±0,90*	46,1±0,50*	47,1±0,60*	44,8±0,4
Моноциты (%)	6,8±0,11*	6,4±0,09*	8,2±0,13	6,5±0,06*	6,2±0,07
Тромбоциты, (10 ⁹ /л)	278,0±13,1	206,0±14,2	208,0±13,1	210,0±13,6	160–360*
Примечание – достоверность различия между показателями у детей в зависимости от этиологии хронического вирусного гепатита *– p < 0,05; **– p > 0,05					

Следовательно, гемограмма является отражением состояния регуляторных и иммунных функций организма. Поэтому гемограмму, по нашему мнению, следует косвенно интерпретировать как иммунограмму.

Таким образом, при изучении гемограмм у детей с различными формами хронического вирусного гепатита установлена их лабильность, определяющаяся, прежде всего возрастом, физиологическими организма, отягощающими материнскими и детскими факторами, этиологическими агентами. Выраженное повышение в периферической крови содержания агранулоцитов (лимфо-моноцитоз различной степени) отражают наличие вирусной природы

воспалительного процесса в гепатоцитах печени и адекватность реагирования организма на этиологический агент.

С целью оценки защитных систем организма у детей при хроническом вирусном гепатите В или С и определения их инфицированности нами изучены некоторые показатели общего реактивного потенциала организма: нагрузочно-эритроцитарный коэффициент (НЭК); клеточно-фагоцитарный потенциал (КФП); иммунно-лифоцитарный потенциал (ИЛП); аллергическую настроенность организма (АНО), используя неинвазивный метод исследования (Таблица 19).

Таблица 19 – Общий реактивный потенциал организма у детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV).

Показатели	Хронический вирусный гепатит В (n=85)	Хронический вирусный гепатит С (n=59)	Носительство во HBsAg (HB-инфекции) (n=20)	Носительство во вируса (НС-инфекции) (n=22)	Условно здоровые дети
НЭК	0,56±0,04**	0,52±0,08**	0,55±0,06**	0,54±0,07**	0,50±0,05
КФП	719,4±7,50*	944,2±11,80*	570,4±6,90*	588,0±5,90*	471,9±12,5
ИЛП	731,34±11,90*	986,5±12,30*	523,8±7,90*	550,58±5,4*	618,0±17,8
АНО	432,83±8,70*	519,2±9,30*	420,4±7,60*	364,7±6,90*	337,10±14,2
Примечание – достоверность различий по сравнению со здоровыми * – $p < 0,05$, ** – $p > 0,05$					

Данные Таблицы 19 свидетельствуют о том, что у всех детей при хроническом вирусном гепатите В или С и носительстве HBsAg и HCV содержание НЭК периферической крови соответствует уровню условно здоровых детей, так как различия статистически недостоверны ($p < 0,05$). Высокие показатели НЭК позволяют судить о степени активности инфекционно-воспалительного процесса и необходимости противовоспалительной терапии (Рисунок 4).

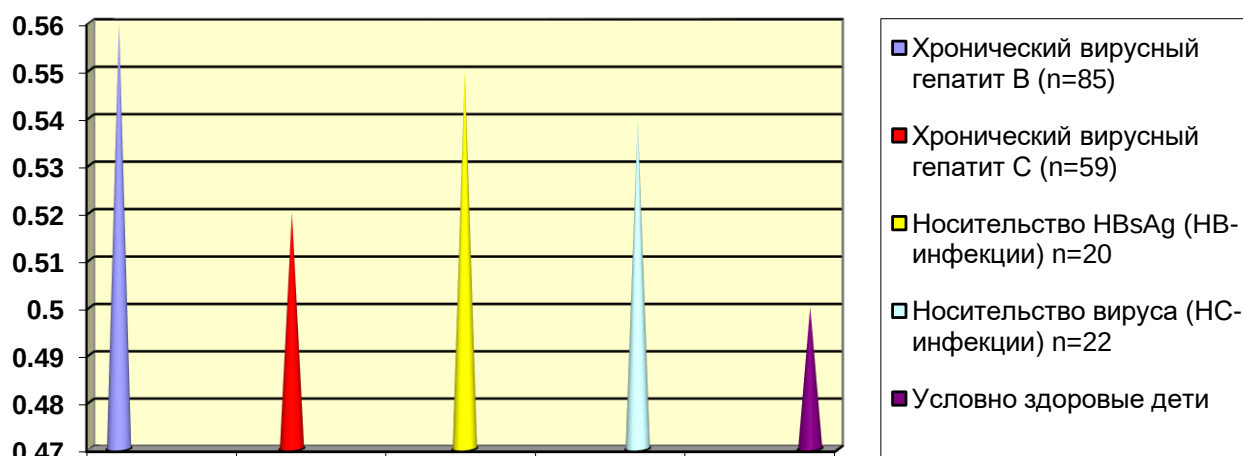


Рисунок 4 – Показатели НЭК у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV).

Клеточно-фагоцитарный показатель (КФП) обеспечивается кооперирующим взаимодействием клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией. Из числа клеточных элементов белой крови фагоцитарной активностью обладают гранулоциты (палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы) и агранулоциты, в частности, моноциты.

Проведенный корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил обратную сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) между значением КФП и риском генерализации ХВГВ ($r = - 0,80$), между значением КФП и риском генерализации ХВГС ($r = - 0,88$).

Оценка условного коэффициента свидетельствует о том, что чем меньше КФП, тем более выражен риск генерализации специфического процесса (Рисунок 5).

У всех детей КФП в фазе ремиссии превышал физиологический уровень: на 52,84 % (ХВГВ) и 109,0 % (ХВГС); на 20,7 % носительство HBsAg и 24,6 % носительство HCV статистически достоверно ($p < 0,05$). Данный показатель позволяет утверждать об отсутствии у всех детей угрозы развития осложнения (фиброза и цирроза печени). Однако при наложении особенно другой вирусной

инфекции, в частности грипп, ОРВИ, возможно развитие обострения и рецидивы болезни с неблагоприятным исходом (гепаторгия).

Поэтому необходимо данным детям проведение мониторинга с длительной реабилитацией.

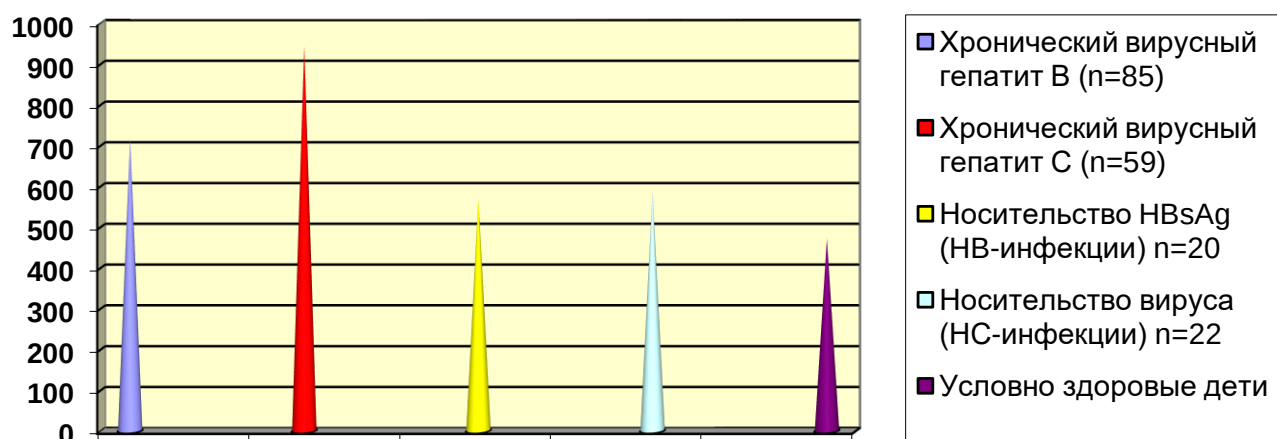


Рисунок 5 – Показатели КФП у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV)

В обеспечении специфического иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания важное значение имеют лимфоциты. Увеличение их количества и отношение удельного веса к общей массе лейкоцитов позволяет выявить способность организма отвечать на специфический антигенный раздражитель. Иммуно-лимфоцитарный потенциал (ИЛП) у детей в фазе ремиссии болезни также превышал уровень условно здоровых детей: на 18,3 % (ХВГВ) и 59,6 % (ХВГС); при носительстве (HBsAg) и носительстве (HCV) был ниже физиологического уровня на 15,3 % и 11,0 % соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 6).

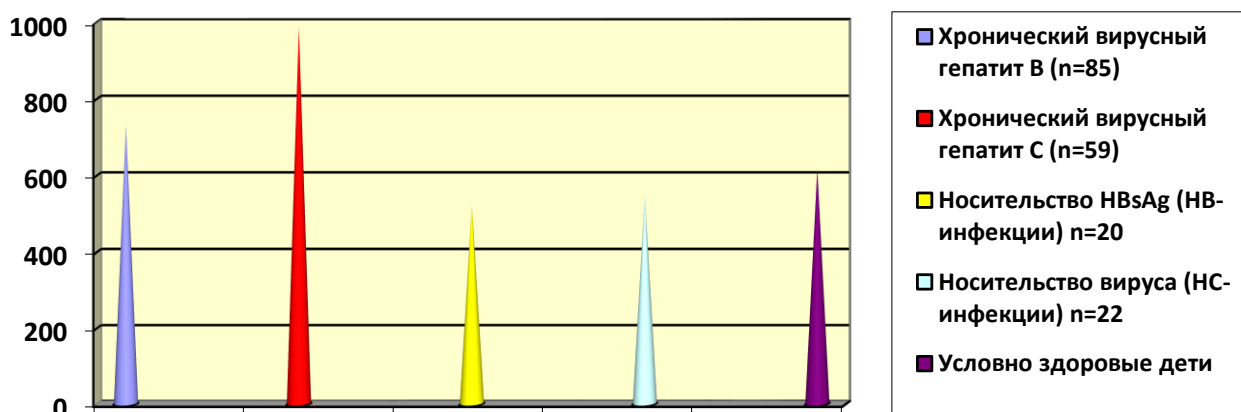


Рисунок 6 – Показатели ИЛП у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV)

Проведенный корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил прямую сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) между значением ИЛП и регрессом клинической симптоматики ХВГВ ($r = 0,82$), между значением ИЛП и регрессом клинической симптоматики ХВГС ($r = 0,84$).

После внедрения этиологического агента в организм резко уменьшается количество эозинофилов, возможно даже полное их исчезновение. Кроме того, в формировании аллергии эозинофилы наиболее постоянно принимают участие среди клеточных элементов лейкоцитограммы. В процессе сенсibilизации и реализации аллергических реакций в организме удельный вес эозинофилов в лейкоцитограмме отражает аллергическую настроенность организма.

У всех детей АНО в фазе ремиссии болезни также превышал физиологический уровень: на 28,4 % (ХВГВ) и 54,0 % (ХВГС); на 24,7 % (носительство HBsAg) и 8,9 % (носительство HCV) статистически достоверно ($p < 0,05$). Это свидетельствует о наличии сенсibilизации и возможной реализации аллергических реакций, особенно выраженной при хроническом вирусном гепатите В, С и носительстве HBsAg (Рисунок 7).

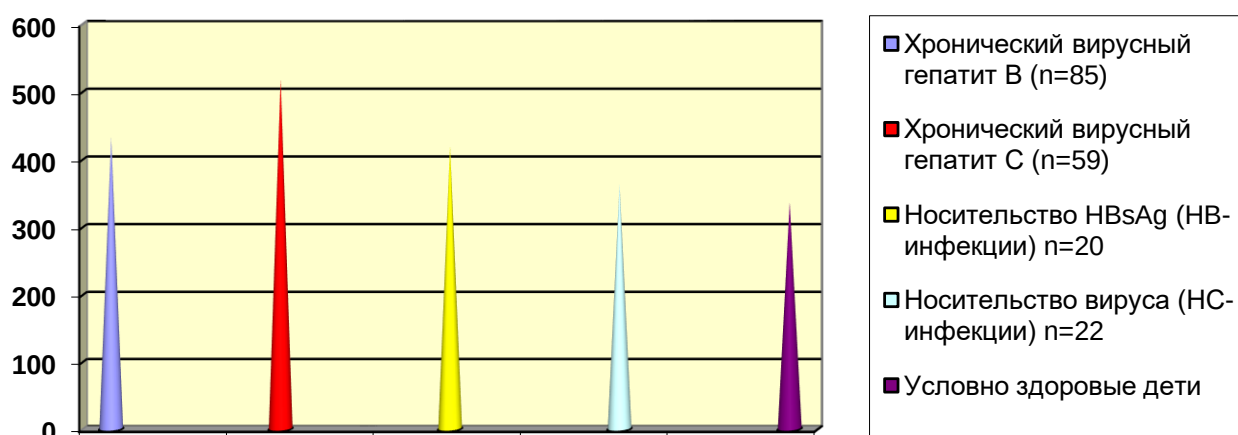


Рисунок 7 – Показатели АНО у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV)

Проведенный корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил прямую сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) между значением АНО и риском генерализации ХВГС ($r = 0,80$).

С целью определения эндогенной интоксикации, особенностей течения болезни, развития специфических осложнений при хроническом вирусном гепатите В или С, а также носительстве (HBsAg, HCV) у всех детей нами оценено ряд индексов расширенной гемограммы. Ведущими показателями, характеризующими степень выраженности эндогенной интоксикации, считаются лейкоцитарные индексы, в которых использованы показатели лейкоцитарной формулы (Таблица 20).

Таблица 20 – Особенности индексов расширенной гемограммы у детей при хронических вирусных гепатитах В и С у детей. (n=144, M±m)

Показатели (ед.)	Хронический вирусный гепатит В (n=85)	Хронический вирусный гепатит С (n=59)	Носительство HBsAg (HB-инфекции) (n=20)	Носительство вируса (НС-инфекции) (n=22)	Условно здоровые дети (n=30)
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)	0,20±0,05**	0,27±0,09**	0,18±0,08**	0,21±0,06**	0,26±0,03
Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм)	0,70±0,05*	0,66±0,08*	0,72±0,05*	0,76±0,03*	0,84±0,04
Реактивный ответ нейтрофилов (РОН)	0,75±0,10**	0,67±0,09**	0,76±0,07**	0,73±0,11**	0,73±0,05
Индекс резистентности (ИРО)	49,5±3,70*	41,48±2,50*	44,8±2,90*	53,14±3,10*	160,9±6,7
Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)	0,79±0,06*	0,70±0,08*	0,86±0,05**	0,87±0,09**	0,93±0,04
Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)	11,06±1,70*	12,04±1,30*	10,08±1,90*	10,11±1,60*	4,56±1,12
Индекс Гаркави (ИГ)	1,28±0,03	1,38±0,80	1,21±0,90	1,16±0,60	1,04±0,05 0,3–05
Примечание: достоверность различий по сравнению со здоровыми * – p < 0,05, ** – p > 0,05					

В последние годы лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) как показатель процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации используется для оценки тяжести и характера воспалительного процесса в организме. Нормативная величина в зависимости от возраста широко колеблется

($0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,50$). Поэтому нами использован показатель, выявленный при исследовании гемограммы условно здоровых детей (ЛИИ – $0,26 \pm 0,03$; ЛИИм – $0,84 \pm 0,04$).

Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм) более приемлем и достоверен, так как используется соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося и снижающегося характера при воспалительных заболеваниях без каких-либо дополнительных коэффициентов, что объективно отражает суть происходящих процессов. При легкой степени эндогенной интоксикации (ЭИ) ЛИИм равен $1,7 - 2,8 \pm 0,64$, при средней степени – $4,3 \pm 1,50$, при тяжелой – более $8,1 \pm 0,34$. Данный индекс достовернее ЛИИ и позволяет определить степень эндогенной интоксикации.

Согласно данным Таблицы 20, у всех детей хронический вирусный гепатит в стадии ремиссии характеризуется снижением ЛИИм: на 16,6 % (ХВГВ), 21,4 % (ХВГС); носительство – 14,3 % (HBsAg), 9,5 % (HCV) на фоне нормальных показателей ЛИИ. Это свидетельствует о том, что у данных детей воспалительный процесс минимальной активности без тканевой дегенерации и слабо выраженной эндогенной интоксикации.

Поэтому при оценке характера воспалительного процесса любой этиологии и эффективности терапии рекомендуем использовать в практическом здравоохранении как более информативный показатель расширенной гемограммы ЛИИм (модифицированный ЛИИ).

РОН (реактивный ответ нейтрофилов) также является модификацией ЛИИ. Кроме того, это достаточно информативный, более чувствительный с менее подверженными погрешностями индекс по сравнению с лейкоцитарным индексом интоксикации (ЛИИ). Широкий диапазон колебания РОН позволяет оценить выраженность эндогенной интоксикации: компенсирование (15–25 усл.ед.); субкомпенсирование (26–40) и декомпенсация – более 40 усл.ед. Как показали исследования, у всех детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) реактивный ответ нейтрофилов сохранялся в пределах физиологического уровня, так как показатели статистически

недостовверны ($p > 0,05$) чем, вероятно, обусловлено отсутствием осложнений специфического и неспецифического характера.

Этому способствует также состояние общей резистентности организма, в частности, определение индекса (ИРО), в состав которого ЛИИ входит как один из компонентов. Нормативный показатель ИРО по нашим данным условно здоровых детей составил $160,9 \pm 6,70$ усл.ед.

У всех детей при хроническом вирусном гепатите В или С, носительстве HBsAg или HCV индекс резистентности организма снижен: на 69,2 % (ХВГВ), 74,2 % (ХВГС); носительство – 72,2 % (HBsAg), 67,0 % (HCV). При хроническом вирусном гепатите С снижение индекса резистентности было больше по сравнению с показателем у детей с хроническим вирусным гепатитом В (74,2 % против 69,2 %). В тоже время формирование носительства наблюдалось чаще у детей, имеющих HBsAg по сравнению с детьми, имеющими HCV (72,2 % против 67,0 %). Соотношение ХВГВ и носительство (HBsAg) составило 1 : 1,04; ХВГС и носительство (HCV) – 1 : 1,11.

Проведенный корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил обратную сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) между значением ИРО и риском генерализации ХВГВ ($r = - 0,84$), между значением ИРО и риском генерализации ХВГС ($r = - 0,88$).

Об активности воспалительного процесса и нарушении иммунологической реактивности организма можно судить по индексу сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), так как он является маркером общей реактивности организма при воспалительном процессе любого генеза. ИСЛК не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и необходимо его использовать в комплексе с показателями эндогенной интоксикации.

Согласно нашим данным, у всех детей хронический вирусный гепатит, характеризуется снижением ИСЛК: на 14,5 % (ХВГВ), 24,8 % (ХВГС); носительство – 8,6 % (HBsAg), 6,7 % (HCV). Наиболее выраженным является сдвиг ИСЛК при хроническом вирусном гепатите С (24,8 %) – чаще в 1,7 раза наблюдался по сравнению с хроническим вирусным гепатитом В (14,5 %) в фазе

ремиссии. Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо подтверждает асептического характера воспаления в гепатоцитах, особенно при хроническом вирусном гепатите С в фазе ремиссии.

Об этом свидетельствуют также, показатели лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ) и индекса Гаркави (ИГ), так как наблюдается их повышение: на 18,0 % и 23,1 % (ХВГВ) , 28,5 % и 32,7 % (ХВГС); носительство – 7,6 % и 16,3 % (HBsAg), 7,9 % и 11,5 % (HCV). Более выраженные показатели ИГ у детей при хроническом вирусном гепатите С и носительстве HCV по сравнению с детьми, имеющими хронический вирусный гепатит В и носительство HBsAg, указывают на то, что воспалительный процесс в гепатоцитах без тканевой деградации.

Проведенный корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил прямую сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) между значением ИЛГ и риском генерализации ХВГВ ($r = 0,82$), между значением ИЛГ и риском генерализации ХВГС ($r = 0,86$).

В связи с тем, что хронический вирусный гепатит В или С и носительство HBsAg и HCV следует рассматривать как инфекционный процесс, нами использована методика определения соотношения лейкоцитов и СОЭ в гемограмме. Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛ/СОЭ) в периферической крови при повышении – отражает наличие аутоинтоксикации, снижение – интоксикацию, обусловленную инфекционным процессом (Таблица 21).

Проведенный корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил обратную сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) между степенью снижения ИЛ/СОЭ и риском развития эндогенной интоксикации при ХВГВ ($r = - 0,82$), между степенью снижения ИЛ/СОЭ и риском развития эндогенной интоксикации при ХВГС ($r = - 0,86$).

Согласно данным Таблицы 21, у всех детей хронический вирусный гепатит, характеризуется снижением ИЛ / СОЭ: на 31,3 % (ХВГВ), 50,7 % (ХВГС);

носительство – 7,5 % (HBsAg), 10,4 % (HCV) статистически достоверно ($p < 0,05$). Индекс Кребса (ИК) у данных детей характеризовался снижением: на 16,8 % (ХВГВ), 22,8 % (ХВГС); носительство – 9,9 % (HBsAg), 8,9 % (HCV).

Таблица 21 – Характеристика интегральных индексов эндогенной интоксикации у детей при хронических вирусных гепатитах В и С ($n=144$, $M \pm m$)

Индексы эндогенной интоксикации	ХВГВ ($n=85$)	ХВГС ($n=59$)	Носительство (HBsAg) $n=20$	Носительство (HCV) $n=22$	Условно здоровые дети ($n=30$)
ИЛ/СОЭ	$0,46 \pm 0,06^*$	$0,33 \pm 0,10^*$	$0,62 \pm 0,07^{**}$	$0,60 \pm 0,12^{**}$	$0,67 \pm 0,05$
ИК	$0,84 \pm 0,06^*$	$0,78 \pm 0,07^*$	$0,91 \pm 0,05^{**}$	$0,92 \pm 0,08^{**}$	$1,01 \pm 0,03$
ЯИЭ	$0,26 \pm 0,03^*$	$0,25 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,08^{**}$	$0,23 \pm 0,06^{**}$	$0,20 \pm 0,02$
ЛИИ	$0,20 \pm 0,05^{**}$	$0,27 \pm 0,09^{**}$	$0,18 \pm 0,08^{**}$	$0,21 \pm 0,06^{**}$	$0,26 \pm 0,03$
Примечание – достоверность различий по сравнению со здоровыми * – $p < 0,05$, ** – $p > 0,05$					

По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что при значении ИК ниже 0,9 в 76 % случаев существует риск развития эндогенной интоксикации у детей с ХВГВ (Рисунок 8).

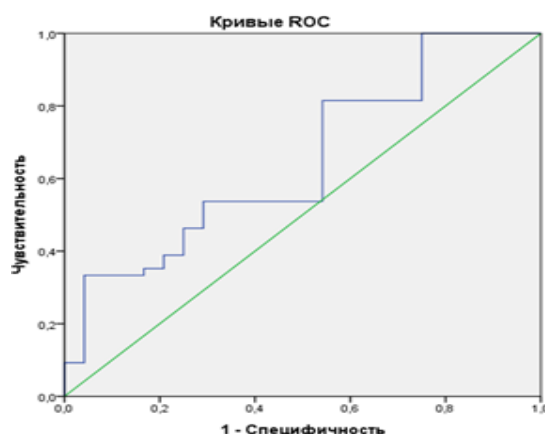


Рисунок 8 – ROC-кривая риска развития эндогенной интоксикации у детей с ХВГВ (Se 76 %, Sp 72 %)

У детей с ХВГС при значении ИК ниже 0,85 в 78 % случаев существует риск развития эндогенной интоксикации (Рисунок 9).

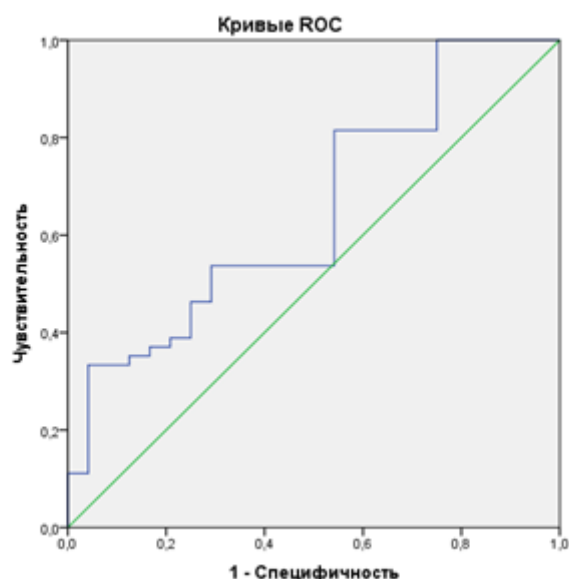


Рисунок 9 – ROC-кривая риска развития эндогенной интоксикации у детей с ХВГС (Se 78 %, Sp 79 %)

Ядерный индекс эндогенной интоксикации (ЯИЭ) у детей с хроническим вирусным гепатитом был увеличен по сравнению с показателями условно здоровых детей: на 30,0 % (ХВГВ), 25,0 % (ХВГС); носительство – 60,0 % (HBsAg), 15,0 % (HCV). Значения ядерного индекса эндогенной интоксикации в пределах 0,05–0,08 свидетельствует об удовлетворительной эндогенной интоксикации; 0,3–1,0 – о средней степени выраженности и свыше 1,0 – о тяжелой степени интоксикации (Г. А. Даштаянц, 1978).

Согласно данным Таблицы 21, у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) ядерный индекс эндогенной интоксикации был выше по сравнению с уровнем условно здоровых детей ($p < 0,05$), что также подтверждает наличие эндогенной интоксикации легкой степени.

Таким образом, комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), свидетельствует о наличии неспецифической и специфической инфекционной эндогенной интоксикации. С помощью применения интегральных

математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови расширяются возможности получения информации о состоянии общего реактивного потенциала организма, иммунитете, сенсibilизации характере воспалительного процесса при хроническом вирусном гепатите (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV).

4.4. Иммунологические изменения при ХВГВ и ХВГС у детей

Особенностью организма детей в неонатальном периоде является преобладание малодифференцированных клеток, лишенных специфичности реакций. Изменения клеточного звена иммунитета и клеточно-фагоцитарного потенциала организма отражают состояние компенсаторно-приспособительных механизмов у детей раннего возраста и обеспечивают возможность противoinфекционной защиты. Иммунологические реакции новорожденного и детей раннего возраста являются важнейшими адаптационными механизмами, обеспечивающими его существование во внешней среде. Плод и новорожденный реагируют на действие некоторых агентов выработкой антител еще до того, как их иммунная система достигнет полного развития.

Поэтому ребенок к моменту рождения обладает определенным спектром иммуноглобулинов различных классов и является также дополнительным тестом для характеристики адаптационных возможностей организма, особенно у детей от матерей, переболевших острым вирусным гепатитом В, С во время беременности, а также имеющих в анамнезе хронический вирусный гепатит В, С.

В настоящее время ведется активное изучение патологии хронических вирусных гепатитов (ХВГВ) и (ХВГС) с клинико-иммунологических позиций. В основе патогенеза хронических вирусных гепатитов лежат глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток и нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации, то есть регистрируются признаки комбинированной иммунной недостаточности с нарушением функциональной активности

иммунокомпентных клеток и клеточной кооперации (дисбаланс хелперного и супрессорного звеньев иммунитета). Недостаток супрессоров усиливает выработку антител и образование иммунных комплексов, что вызывает аутоиммунные поражения.

Обобщение результатов анализа популяционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у детей при хроническом вирусном гепатите В или С позволило выявить дисбаланс иммунной системы – хелперного и супрессорного звеньев иммунитета (Таблица 22).

Таблица 22 – Популяционный состав Т-лимфоцитов при вирусном гепатите В или С у детей, (n=144, M±m)

Показатели (%)	ХВГВ (n = 85)	ХВГС (n = 59)	Носительст во HBsAg (n = 20)	Носительст во HCV (n = 22)	Условно здоровые (n = 30)
CD3+	49,73±1,41*	51,32±1,23*	52,31±1,23*	53,12±1,11*	63,04±1,13
CD4+	28,02±0,81*	29,05±0,53*	30,41±0,31*	28,13±0,27*	33,03±1,70
CD8+	22,28±0,27*	20,37±0,71*	21,35±0,99*	19,93±0,76*	24,20 ± 0,8
CD4+ / CD8+, (у.ед.)	1,26±0,05*	1,42 ± 0,08*	1,43± 0,06*	1,41±0,04*	1,76±0,15
Примечание – достоверность различий по сравнению со здоровыми * – p < 0,05, ** – p > 0,05					

Согласно данным Таблицы 22, при хроническом вирусном гепатите В стадия ремиссии нами выявлено у всех детей снижение содержания зрелых CD3+ Т-лимфоцитов на 21,1 %, CD4+ хелперных клеток – 15,2 % цитотоксических CD8+ (супрессоров) – 7,9 %, индекса CD4+ / CD8+ на 28,4 % по сравнению с показателями условно здоровых детей.

При хроническом вирусном гепатите С стадия ремиссии нами выявлено у всех детей также снижение содержания CD3+ (общего популяционного маркера Т-лимфоцитов) на 18,6 %, CD4+ Т-лимфоцитов (хелперных клеток) – 12,05 %, цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (супрессоров) – 15,8 %, индекса

CD4⁺ / CD8⁺ – 15,2 % ($p < 0,05$). Наряду с уменьшением CD3⁺ отмечены изменения их иммуннорегуляторных субпопуляций, проявляющиеся снижением Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺).

Изучение иммунограммы у детей при носительстве HBsAg или HCV выявило снижение на 17,0 % и 15,7 % (CD3⁺); 7,9 % и 14,8 % (CD4⁺); 11,7 % и 17,6 % (CD8⁺); 19,8 % и 18,7 % (индекса CD4⁺ / CD8⁺). Снижение указанных показателей у детей более выражено при носительстве HCV.

Следовательно, у всех детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) нарушения Т-клеточного звена иммунитета выражаются изменениями как количественного, так и качественного состава Т-клеток. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови отражает сохранение существенного снижения содержания Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ на фоне дефицита общего количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), особенно при хроническом вирусном гепатите С и носительстве HCV, то есть при хронической вирусной НВ – и HCV-инфекции CD4⁺ Т-клеточный пролиферативный ответ на инфекционные агенты является слабым, а цитотоксический ответ Т-лимфоцитов (CD8⁺) – недостаточный для их элиминации. Наличие гипосупрессорного варианта недостаточности Т-клеточного звена иммунитета у данных детей при суперинфицировании и фоновых заболеваниях способствует прогрессированию вторичной иммунной недостаточности и развитию осложнений специфического и неспецифического характера. Кроме этого недостаток супрессоров (CD8⁺) усиливает выработку антител и образование иммунных комплексов – создаются условия для развития аутоиммунной патологии.

Нами выявлена также существенная разница в состоянии иммунной системы у данных детей при изучении гуморального звена иммунитета – исследование содержания иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови (Таблица 23).

Таблица 23 – Спектр показателей В-системы иммунитета при вирусном гепатите В и С у детей (n=144, M±m)

Показатели	ХВГВ (n = 85)	ХВГС (n = 59)	Носительство во HBsAg (n =20)	Носительство во HCV (n =22)	Условно здоровые (n =30)
Ig A (г/л)	1,53±0,06*	1,59±0,08*	1,47±0,09**	1,42±0,07**	1,37±0,05
IgM (г/л)	1,06±0,07**	1,09±0,05**	0,89±0,06**	1,17±0,08*	0,94±0,13
Ig G (г/л)	12,8±0,14*	11,84±0,12*	13,19±0,09*	12,9±1,14*	9,80±0,76
Примечание – достоверность различий по сравнению со здоровыми * – p < 0,05, ** – p > 0,05					

По данным Таблицы 23, спектр показателей В-системы иммунитета имеет разнонаправленность. При хроническом вирусном гепатите В в стадии ремиссии выявлено повышение содержания иммуноглобулинов IgA на 11,6 % , IgM – 12,7 %, IgG – 30,6 %; при хроническом вирусном гепатите С на: 16,0 %, 15,9 % и 20,8 % соответственно (p < 0,05). При носительстве HBsAg или HCV содержание IgA и IgM в периферической крови сохранялось на физиологическом уровне (p>0,05). Однако при носительстве HCV содержание IgM в периферической крови превышало физиологический уровень на 24,5 %, что подтверждает присутствие воспалительного процесса в гепатоцитах (p < 0,05). Анализ иммунограммы выявил, что защита организма от инфекционного агента у всех детей осуществлялась преимущественно иммуноглобулинами G, особенно при носительстве (HBsAg, HCV) – содержание IgG превышало физиологический уровень на 34,6 % (HBsAg) и 31,6 % (HCV) статистически достоверно (p < 0,05).

В формировании хронического вирусного гепатита (В, С) у детей большая роль принадлежит также иммуноопосредованным механизмам, в частности, изменениям цитокинового статуса, вызывающие иммунные реакции с преобладанием воспалительного процесса, что позволяет их оценить, как «маркеры».

Исходя из данных Таблицы 24, у детей при вирусном гепатите В и С наблюдается снижение противовоспалительных интерлейкинов: ИФН-α на 47,8 %, ИФН-γ на 45,9 % (ХВГВ); ИФН-α на 45,7 %, ИФН-γ на 31,9 % (ХВГС) на

фоне увеличения содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов в 6,0 раза ИЛ-1 β , в 4,8 ИЛ-6 (ХВГВ); в 4,0 раза ИЛ-1 β , в 3,1 ИЛ-6 (ХВГС) статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 24 – Содержание цитокинов в сыворотке крови при вирусном гепатите В и С у детей ($n=47$, $M \pm m$)

Показатели, пк/мл	ХВГВ ($n = 15$)	ХВГС ($n = 12$)	Носительство HBsAg ($n = 11$)	Носительство HCV ($n = 9$)	Условно здоровые ($n = 20$)
ИФН – α	6,45 $\pm$ 0,81*	6,71 $\pm$ 0,38*	7,84 $\pm$ 1,12**	7,65 $\pm$ 1,94**	12,36 $\pm$ 2,72
ИФН – γ	22,81 $\pm$ 1,95*	28,73 $\pm$ 2,46*	34,19 $\pm$ 4,14**	38,31 $\pm$ 3,93**	42,17 $\pm$ 3,61
ИЛ-1 β	68,04 $\pm$ 20,4*	45,36 $\pm$ 13,6*	27,95 $\pm$ 3,72*	24,86 $\pm$ 3,13*	11,34 $\pm$ 3,41
ИЛ-6	23,84 $\pm$ 7,86*	15,20 $\pm$ 5,02*	11,46 $\pm$ 2,51*	9,36 $\pm$ 1,24*	4,88 $\pm$ 1,61
Примечание – достоверность различий по сравнению со здоровыми * – $p < 0,05$, ** – $p > 0,05$					

При носительстве у детей сохраняется увеличенное содержание в сыворотке крови только провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β в 2,5 раза и ИЛ-6 в 2,3 (HBsAg); ИЛ-1 β в 2,2 раза и ИЛ-6 в 1,9 (HCV), что отражает наличие сниженной противовирусной защиты ($p < 0,05$).

Выявленные изменения в содержании и соотношении про- и противовоспалительных цитокинов и спектре органоспецифических энзимов сыворотке крови детей при вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) подтверждает сохранение воспалительного процесса в гепатоцитах в условиях клинической ремиссии.

Выводы. Несмотря на удовлетворительное самочувствие у детей в фазе ремиссии хронического вирусного гепатита (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), необходим тщательный сбор анамнеза, комплексное клинико-лабораторное обследование, которые позволяют определить особенности течения болезни, тяжесть воспалительного процесса в органах и системах с целью проведения адекватной профилактической терапии. Использование комплексной оценки общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН,

ИРО, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ), позволит расширить возможности получения информации о характере воспалительного процесса в гепатоцитах печени при хроническом вирусном гепатите (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) у детей. Эффективность клеточного и гуморального звеньев иммунитета при HB- и HCV-инфекции у детей ограничена, прежде всего, резистентностью вирусных вариантов к нейтрализации антителами, замедленным появлением и качеством вирус-специфических антител, низкой иммуногенностью протеинов HBsAg и HCV, а также низкими титрами антител. Длительное действие инфекционного антигена на иммунную систему организма является предпосылкой для развития аутоиммунных реакций, осложнений специфического и неспецифического характера, развитие фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Объективная оценка клинико-лабораторных параметров у всех детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) стадия ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) позволила выявить наличие воспалительного процесса в гепатоцитах минимальной активности в сочетании со вторичным иммунодефицитом, что требует мониторинга и проведения профилактической терапии в амбулаторных условиях.

РАЗДЕЛ 5

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С У ДЕТЕЙ

Острая HB- и HC-инфекция у детей в последующие периоды жизни может трансформироваться в хроническую инфекцию с исходом в цирроз печени или пожизненную персистенцию этиологического агента. Носительство (HBsAg, HCV) у детей равнозначно низкой активности хронического вирусного гепатита (В, С). Поэтому проблема ранней диагностики и лечения в амбулаторных условиях хронических вирусных гепатитов (В, С) в стадии ремиссии и носительства (HBsAg, HCV) приобретает особую актуальность.

Хронический вирусный гепатит В следует рассматривать как результат внедрения в гепатоциты вируса с малой чужеродностью, постепенно вызывающего сенсibilизацию и мобилизацию достаточного числа клонов лимфоцитов и макрофагов, способных элиминировать вирус из организма. Если хроническому поражению печени предшествует острый гепатит, то это – вирусный гепатит В (сочетание белков человека с HBsAg представляет собой комплексный антиген, вызывающий аутоиммунную агрессию, вплоть до гибели гепатоцита). Аутоиммунный гепатит – это всегда гепатит В [338].

Особенностью клинического течения хронического гепатита В у детей является, в основном, «мягкое», бессимптомное, нередко неуклонно прогрессирующее с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (взрослый период жизни). Наряду с этим, возможна также длительная персистенция вируса гепатита В, особенно, у детей при перинатальном инфицировании.

Вакцинопрофилактика гепатита В позволила значительно снизить заболеваемость острым гепатитом В и приостановить стремительный рост хронических форм данной инфекции (снижение заболеваемости с 57 % до 44 %) [41].

В связи с тем, что отличительной чертой вируса гепатита С является изменчивость и способность к мутации («квазивиды»), вирус, как правило, уходит из-под контроля иммунной системы (антитела не обладают защитным действием – это только «маркеры инфицированности»). Особенности естественной резистентности и иммунологической реактивности, а также компенсаторные возможности организма приводят к тому, что первичная форма болезни приобретает хроническое течение без клинических проявлений. Эти свойства вируса определяют тот факт, что острый гепатит С в 75–80 % случаев принимает хроническое течение или пожизненное носительство. Цирроз печени формируется относительно редко – 2–6 % случаев [80].

Точные механизмы повреждения печеночной ткани при инфицировании вирусом гепатита С и роль интерферонов-альфа в защите печеночной клетки неизвестны. Предположение, что вирус обладает прямым цитопатическим действием, в отличие от вируса гепатита В, подтверждается незначительной воспалительной инфильтрацией в ткани печени и зависит от концентрации вируса. В то же время, анализ специфических популяций Т-лимфоцитов клеточного иммунитета дает основание предполагать иммунологическую опосредованность повреждения гепатоцита, зависящую от особенностей развития инфекции (медленная, репликация, мутация вируса).

По современным представлениям основной целью терапии хронических вирусных гепатитов является прекращение вирусной репликации, что приводит к снижению активности специфического воспалительного процесса. Использование препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b и индуктора эндогенного интерферона в лечении ХВГ позволяет, как бы приостановить патологический процесс в гепатоцитах и улучшить прогноз в результате прямого противовирусного, иммуномодулирующего и антифибротического действия препарата. В тоже время, вопросы этиотропной терапии хронического вирусного гепатита в детском возрасте остаются до конца не решенными. Большинство противовирусных препаратов имеют возрастные ограничения к использованию у детей.

Вышеизложенное, обуславливает необходимость поиска и разработки новых, альтернативных методов ранней диагностики и назначения адекватной терапии хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей.

Выбор режима противовирусной терапии осуществляется индивидуально. Дозы препаратов интерферонов рассчитываются на площадь поверхности тела по формуле Дюбуа и Дюбуа:

$$\text{ППТ} = 0.007184 \times \text{Рост}^{0.725} \times \text{Вес}^{0.425} = \frac{h=0.725 * m=0.425}{139,2}$$

Основным критерием оценки эффективности противовирусной терапии является устойчивый вирусологический ответ (УВО – сохранение отрицательной РНК вируса гепатита С в сыворотке на 4–12-й неделе лечения) в течении 24 недель после завершения противовирусной терапии (Таблица 25).

Таблица 25 – Вирусологические ответы при хроническом вирусном гепатите

Быстрый вирусологический ответ	Отрицательный результат ПЦР (< 50 МЕ/мл) HCV на 4-й недели лечения, сохраняющийся до окончания лечения
Ранний вирусологический ответ	Отрицательный результат РНК HCV или снижение вирусной нагрузки в 100 раз от начального уровня на 12-й неделе лечения
Непосредственный вирусологический ответ	Отрицательный результат РНК ПЦР HCV в конце лечения
Устойчивый вирусологический ответ	Отрицательный результат РНК ПЦР HCV спустя 24 недели после лечения
Частичный вирусологический ответ	Снижение вирусной нагрузки, но положительная ПЦР HCV на 24-й неделе лечения
Медленный вирусологический ответ	Снижение вирусной нагрузки более чем в 100 раз, но положительная ПЦР HCV на 12-й неделе лечения при отрицательной ПЦР на 24-й неделе, сохраняющейся до конца терапии
Нет ответа	Положительный результат ПЦР HCV на 24-й неделе лечения без выраженного снижения уровня вирусной нагрузки
Рецидив	Обнаружение РНК HCV после достижения «ответа в конце терапии»

В последние годы накоплен достаточно богатый опыт успешного применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в качестве эффективного лечебного и профилактического средства при различных инфекционных заболеваниях у детей. Широкий спектр использования этого препарата обусловлен, прежде всего, его иммунобиологическими свойствами. Рекомбинантный интерферон альфа-2b, синтезируется лейкоцитами крови доноров в ответ на действие вируса, выступающего в качестве интерфероногена. Альфа-2b-интерферон, подобно естественному лейкоцитарному интерферону, имеет несколько видов биологической активности: иммуномодулирующая, противовирусная, противоопухолевая.

Все больные хроническим гепатитом (В, С) с репликацией вируса – наличие ДНК HBV, РНК HCV в сыворотке крови, выявленной методом (ПЦР) нуждаются в лечении ИФН альфа-2b. Прогностическими факторами, наиболее часто сочетающиеся с хорошим ответом на интерферонотерапию являются: низкий титр ДНК HBV, РНК HCV до начала лечения; уровень аминотрансфераз (не более 2–3 норм); малая длительность инфекции; отсутствие холестаза.

Нами при хроническом вирусном гепатите у 12 (8,3 %) детей, имеющих хронический вирусный гепатит В (возраст $11,5 \pm 5,7$ лет), ДНК $1,15 \times 10^6 \pm 567,67$ МЕ/мл; а также увеличение трансаминаз в 4,1 раза (АлАТ $2,83 \pm 0,7$) и в 3,1 раза (АсАТ $2,1 \pm 0,4$), коэффициент де Ритиса ($0,74 \pm 0,4$); хронический вирусный гепатит С ($12,2 \pm 4,5$ лет), РНК – $1,3 \times 10^6 \pm 714,35$ МЕ/мл; в 3,7 раза (АлАТ $2,5 \pm 0,2$), в 3,4 раза (АсАТ $2,3 \pm 0,6$), коэффициент де Ритиса ($0,92 \pm 0,3$), проведено амбулаторное лечение рекомбинантным интерфероном альфа-2b в качестве монотерапии по схеме: подкожно по 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Длительность терапии у всех детей составила 12 месяцев (Рисунок 10).

До лечения

После лечения

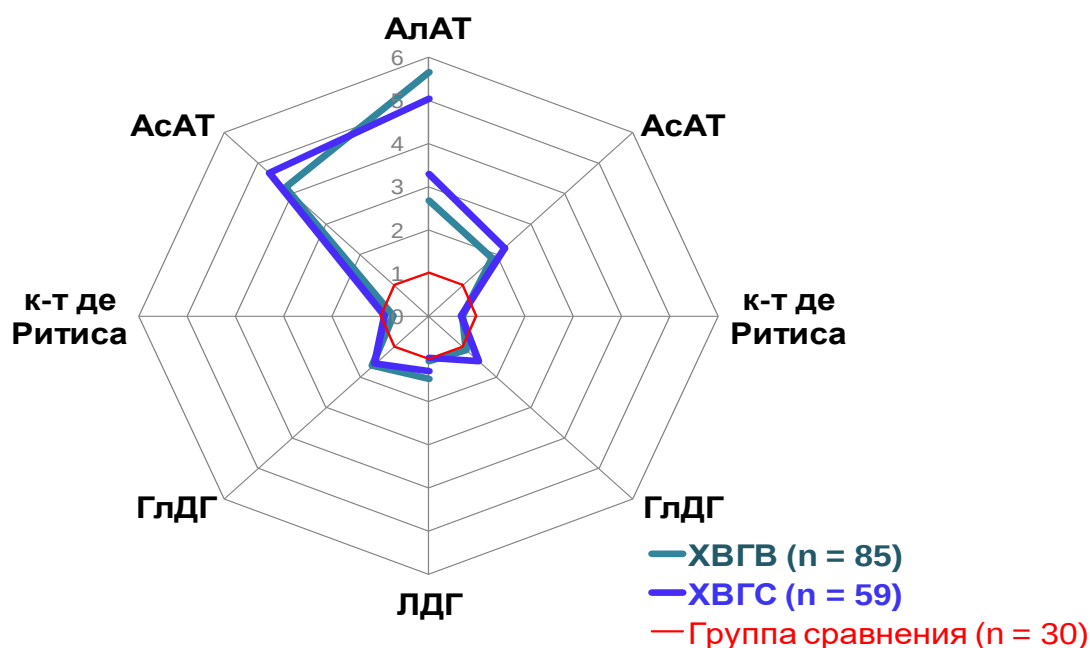


Рисунок 10 – Эффективность лечения с использованием рекомбинантного интерферона альфа-2b (подкожно)

Достаточно актуальным для педиатрической практики является использование рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий: дозировка 3 млн МЕ на 1 м² площади поверхности тела ребенка – 3 раза в неделю в течение 12 месяцев достаточно эффективна. Данная лекарственная форма удобна и безболезненна в применении, позволяет проводить лечение хронических вирусных гепатитов (В, С) самостоятельно и в амбулаторных условиях. При этом возможно снижение дозировки интерферона альфа-2b при однократном его введении, пролонгирование его действия и устранение побочных эффектов, характерных для парентерального введения препаратов интерферона.

Основой суппозиторий является твердый жир, что позволяет избежать аллергических реакций, часто встречающихся при применении ректальных форм на основе масла какао. Человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b в виде ректальных суппозиторий содержит токоферол (витамин Е) и аскорбиновую

До лечения

После лечения

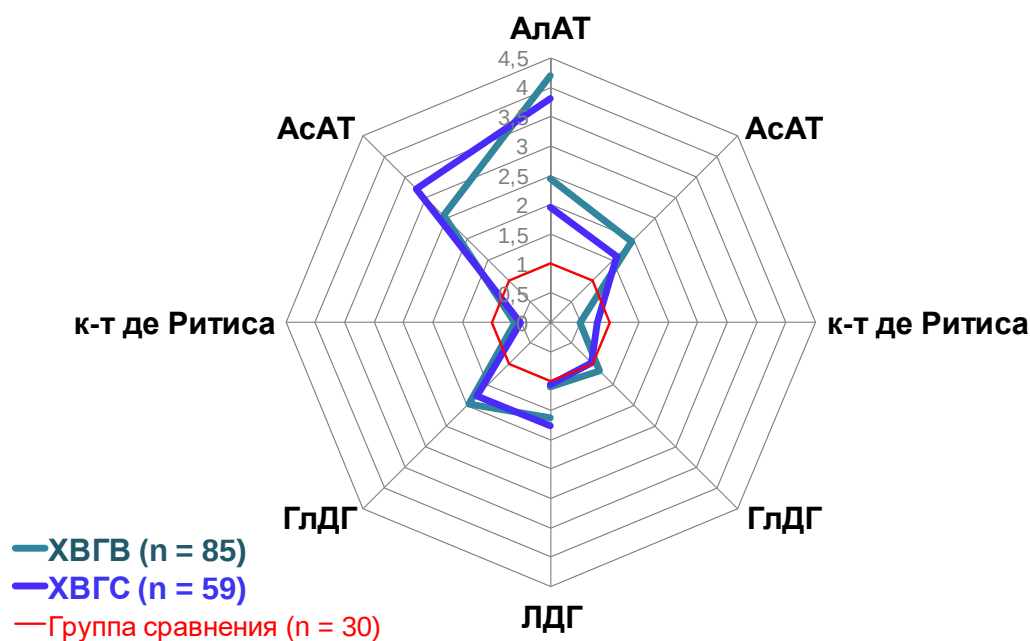


Рисунок 11 – Эффективность лечения с использованием рекомбинантного интерферона альфа-2b (в виде ректальных суппозиторийев)

До начала лечения хронического вирусного гепатита В у 58 (43,9 %) детей (возраст $15,6 \pm 4,3$ лет) ДНК составило $1,57 \times 10^4 \pm 435,84$ МЕ/мл и хронического вирусного гепатита С у 42 (31,8 %) детей (возраст $16,6 \pm 1,8$ лет) РНК – $1,93 \times 10^4 \pm 397,51$ МЕ/мл. Органоспецифические ферменты до начала лечения также были увеличены у всех детей: в 2,5 раза АлАТ ($1,70 \pm 0,63$ ммоль/л) и 1,9 АсАТ ($1,17 \pm 0,31$) при ХВГВ; в 2,5 раза АлАТ ($1,67 \pm 0,47$) и 1,4 АсАТ ($0,94 \pm 0,17$) при ХВГС по сравнению с показателями условно здоровых детей ($0,1–0,68$ ммоль/л). Лечение осуществлялось индуктором эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме по схеме: 1-й и 2-й день по 1 таблетке (0,06г.) 2 раза в сутки, затем по 1-й таблетке через 48 часов. Курсовая доза 600–720 мг (Рисунок 12).

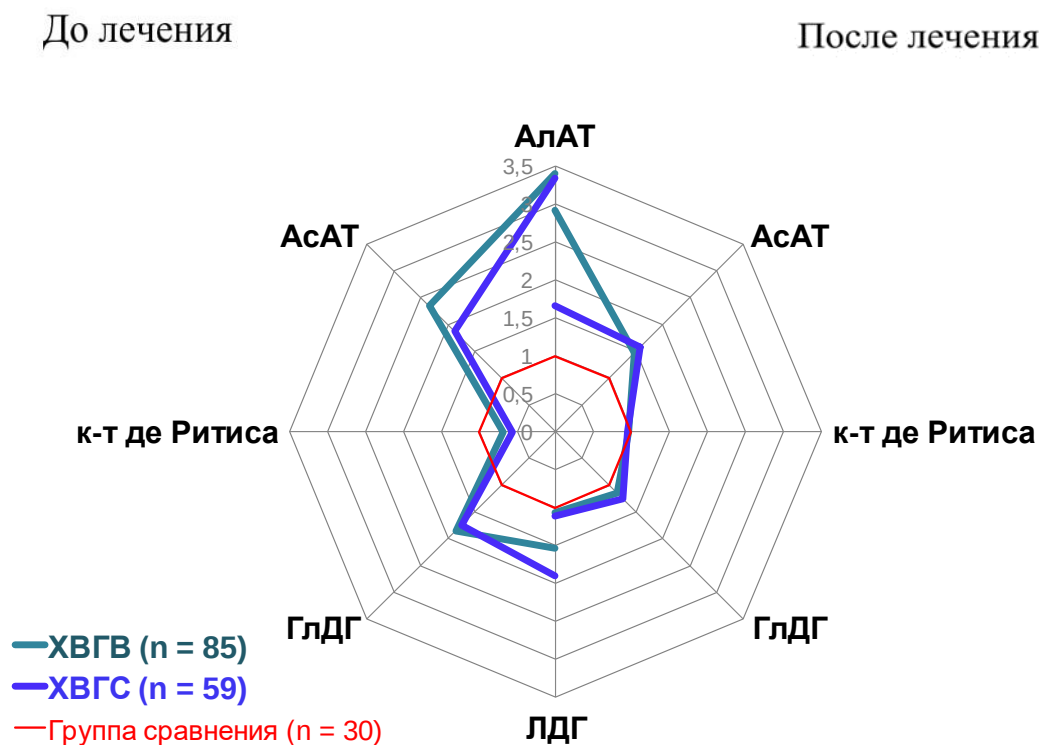


Рисунок 12 – Эффективность лечения с использованием индуктора эндогенного интерферона (тилорон в таблетированной форме)

В связи с тем, что успешному уничтожению инфекционного агента любой этиологии при воспалительном процессе в организме способствует активация иммунной системы, препаратом выбора явился также иммуномодулятор у 58,0 % (ХВГВ) и у 42,0 % (ХВГС) детей старше 7-ми лет в сочетании с базисной

терапией. С этой целью при хронических вирусных гепатитах (В, С) использовалась «универсальная схема» лечения индуктором эндогенного интерферона в таблетированной форме, которая состояла из повторного стандартного курса (10–12 таблеток) каждые 3 месяца в течение 1-го года от начала терапии. Характер вирусологического ответа на противовирусную терапию при хроническом вирусном гепатите (В, С) у детей представлен в Таблице 26.

Таблица 26 – Эффективность по снижению репликативной активности на противовирусную терапию при хронических вирусных гепатитах (В, С) у детей (абс., %.).

УВО \ Нозология	ХВГВ (n=85)		ХВГС (n=59)		Всего (n=144)	
	абс.	%.	абс.	%.	абс.	%.
Подкожно (12 детей)						
через 1 мес.	1	0,69	1	0,69	2	1,38
через 3 мес.	4	2,77	2	1,38	6	4,16
через 6 мес.	2	1,39	2	1,39	4	2,8
через 12 мес.	7	4,86	5	3,47	12	8,33
Отсутствие устойчивого ответа на лечение	-	-	-	-	-	-
В виде ректальных суппозиториев (32 ребенка)						
через 1 мес.	4	2,77	5	3,47	9	6,25
через 3 мес.	10	6,94	6	4,16	16	11,11
через 6 мес.	5	3,47	1	0,69	6	4,16
через 12 мес.	19	13,19	12	8,33	31	21,52
Отсутствие устойчивого ответа на лечение	1	0,69	-	-	1	0,69
В таблетированной форме (100 детей)						
через 1 мес.	10	6,94	8	5,56	18	12,50
через 3 мес.	14	9,72	10	6,94	24	16,66
через 6 мес.	22	15,27	14	9,72	36	25,00
через 12 мес.	10	6,94	9	6,25	19	13,19
Отсутствие устойчивого ответа на лечение	2	1,39	1	0,69	3	2,08
Всего:	85	59,21	59	40,97	144	100,0

Данные Таблицы 26 позволили установить, что при использовании противовирусной терапии у 85 (59,21 %) детей с хроническим вирусным

гепатитом В наблюдался: быстрый вирусологический ответ у 15 (10,42 %) детей, из них получавших: подкожно – 0,69 %, в виде ректальных суппозиториях – 2,77 % и в таблетированной форме – 6,94 %; ранний вирусологический ответ – у 28 (19,44 %) детей (подкожно – 2,77 %, в виде ректальных суппозиториях – 6,94 %, в таблетированной форме – 9,72 %); устойчивый вирусологический ответ – у 29 (20,13 %) детей (подкожно – 1,39 %, в виде ректальных суппозиториях – 3,47 %, в таблетированной форме – 15,27 %); медленный вирусологический ответ при использовании индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме у 6,94 % детей; отсутствие устойчивого ответа на лечение у 3 (2,08 %) детей (в виде ректальных суппозиториях – 0,69 %, в таблетированной форме – 1,39 %).

При проведении противовирусной терапии у 59 (40,97 %) детей с хроническим вирусным гепатитом С наблюдался: быстрый вирусологический ответ у 14 (9,72 %) детей, из них получавших подкожно – 0,69 %, в виде ректальных суппозиториях – 3,47 % и в таблетированной форме – 5,56 %; ранний вирусологический ответ – у 18 (12,50 %) детей (подкожно – 1,38 %, в виде ректальных суппозиториях – 4,16 %, в таблетированной форме – 6,94 %); устойчивый вирусологический ответ – у 17 (11,81 %) детей (подкожно – 1,39 %, в виде ректальных суппозиториях – 0,69 %, в таблетированной форме – 9,72 %); медленный вирусологический ответ у 6,25 % детей и отсутствие устойчивого ответа на лечение у 1 (0,69 %) при использовании индуктора эндогенного интерферона (тилорон).

Следовательно, противовирусную терапию у всех детей следует оценить, как эффективную, так как достигнут устойчивый вирусологический ответ у 96,47 % детей (ХВГВ) и 98,31 % (ХВГС).

Всем детям специфическая противовирусная терапия проводилась в сочетании с базисной.

Оценка эффективности противовирусной терапии в динамике при хронических вирусных гепатитах (В, С) у детей представлена в Таблице 27.

Таблица 27 – Оценка эффективности противовирусной терапии в динамике при хронических вирусных гепатитах (В, С) у детей

Нозология		ХВГВ (n=85)		ХВГС (n=59)		Условно здоровые дети (n=30)	
Показатели							
Подкожно (12 детей)							
ДНК (МЕ/мл)	До лечения	1,15×10 ⁶ ±567,67 *				-	
	После лечения	1,28×10 ⁴ ±412,45					
РНК (МЕ/мл)	До лечения			1,37×10 ⁶ ±714,35*		-	
	После лечения			1,24×10 ⁴ ±487,24			
АЛАТ (ммоль /л)	До лечения	2,83±0,7		2,52±0,2		0,1–0,68	
	После лечения	1,33±0,5		1,64±0,5			
АсАТ (ммоль /л)	До лечения	2,1±0,4		2,34±0,6		0,1–0,68	
	После лечения	0,94±0,2		1,11±0,4			
Коэффициент де Ритиса	До лечения	0,74±0,3		0,92±0,5		1,0	
	После лечения	0,70±0,5		0,67±0,8			
ГлДГ (Е/л)	До лечения	3,30±0,4		3,13±0,3		< 3,2	
	После лечения	2,24±0,6**		2,97±0,6**			
ЛДГ (ммоль /л)	До лечения	147,2±11,5		129,4±14,9		45–105	
	После лечения	104,6±6,8**		97,6±12,5**			
Всего получали Лаферобион		7	100,0	5	100,0	12	100,0
В виде ректальных суппозиторий (32 ребенка)							
ДНК (МЕ/мл)	До лечения	1,35×10 ⁵ ±272,53*				-	
	После лечения	1,44×10 ³ ±311,71					
РНК (МЕ/мл)	До лечения			1,16×10 ⁵ ±214,36*		-	
	После лечения			1,62×10 ³ ±178,83			

Продолжение таблицы 27

Нозология		ХВГВ (n=85)		ХВГС (n=59)		Условно здоровые дети (n=30)	
Показатели							
АлАТ (ммоль/л)	До лечения	2,10±0,08		1,90±0,02		0,1–0,68	
	После лечения	1,22±0,06		0,98±0,04			
АсАТ (ммоль/л)	До лечения	1,29±0,05		1,61±0,03		0,1–0,68	
	После лечения	0,97±0,07		0,79±0,05			
Коэффици- ент де Ритиса	До лечения	0,61±0,04		0,52±0,06		1,0	
	После лечения	0,50±0,03		0,80±0,07			
ГлДГ (Е/л)	До лечения	3,91±0,2		3,53±0,1		< 3,2	
	После лечения	2,93±0,4**		2,42±0,3**			
ЛДГ (ммоль/л)	До лечения	162,5±10,5		176,6±11,8		45–105	
	После лечения	109,4±17,8**		106,2±15,9**			
Всего получали Виферон		20	100,0	12	100,0	32	100,0
В таблетированной форме (100 детей)							
ДНК (МЕ/мл)	До лечения	1,57×10 ⁴ ±435,84*				-	
	После лечения	1,89×10 ² ±342,67					
РНК (МЕ/мл)	До лечения			1,93×10 ⁴ ± 397,51*		-	
	После лечения			1,95×10 ² ±274,53			
АлАТ (ммоль/л)	До лечения	1,70±0,13		1,67± 0,07		0,1–0,68	
	После лечения	1,46±0,06		0,83±0,09			
АсАТ (ммоль/л)	До лечения	1,17±0,12		0,94±0,05		0,1–0,68	
	После лечения	0,73±0,05		0,79±0,08			

Продолжение таблицы 27

Нозология		ХВГВ (n=85)		ХВГС (n=59)		Условно здоровые дети (n=30)	
Показатели							
Коэффициент де Ритиса	До лечения	0,69±0,04		0,56±0,06		1,0	
	После лечения	0,96±0,07		0,95±0,04			
ГлДГ (Е/л)	До лечения	3,71±0,04		3,50±0,05		< 3,2	
	После лечения	2,64±0,08**		2,90±0,03**			
ЛДГ (ммоль/л)	До лечения	152,7±10,5		196,4±11,2		45–105	
	После лечения	106,8±17,8**		111,4±18,5**			
Всего получали амиксин IC		58	100,0	42	100,0	100	100,0

На фоне проводимой противовирусной терапии рекомбинантного интерферона альфа-2b (подкожно) у 12 детей выявлено уменьшение уровня вирусной нагрузки в 105 раз (ХВГВ) и 110 (ХВГС); при использовании ректальных суппозиторий в 100 (ХВГВ) и в 72 (ХВГС); индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме в 83 (ХВГВ) и 100 (ХВГС) с прекращением репликации вируса спустя 24 недели после окончания лечения, то есть снижение вирусной нагрузки на $2 \log_{10}$ ($p < 0,05$ %). Кроме того, отмечалось снижение исходного уровня показателей органоспецифических ферментов: АлАТ на 53,0 %, АсАТ – 44,7 %, ГлДГ – 32,2 %, ЛДГ – 28,9 % (ХВГВ); на 34,9 %, 52,5 %, 37,0 %, 32,3 % (ХВГС) соответственно ($p < 0,05$).

Применение рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий у 32 детей способствовало снижению: АлАТ на 42,2 %, АсАТ – 24,9 % (ХВГВ), АлАТ – 48,4 %, АсАТ – 50,9 % (ХВГС); индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме (58 детей) – АлАТ на 55,5 % и АсАТ – 37,7 % (ХВГВ), АлАТ на 50,3 % и АсАТ – 16,0 % (ХВГС) на фоне нормальных показателей ГлДГ и ЛДГ ($p < 0,05$).

Расчет абсолютного риска отсутствия эффекта от проводимой терапии показал, что включение в комплекс лечения детей с ХВГВ и ХВГС противовирусных препаратов, включающих ректальные формы введения интерферона, снижало риск неэффективности лечения на 47,3 % (интервальная оценка: 21,7–67,3 %) в сравнении со стандартным комплексом терапии.

Расчет относительного риска неэффективности терапии свидетельствовал о статистически значимом ($p < 0,001$) снижении риска отсутствия эффекта при применении противовирусных препаратов, включающих ректальные формы введения интерферона, в 6,74 раза (интервальная оценка: 3,45–15,61 раз) в сравнении с группой стандартной терапии. При этом число больных, которым необходимо провести курс лечения по предлагаемым схемам, составляет 3,7 (интервальная оценка: $2,6 < \text{ЧБНЛ} < 5,5$), то есть необходимо подвергнуть лечению в среднем 3–4 человека, чтобы получить дополнительно излеченного больного в сравнении со стандартной терапией.

Выводы. Своевременная диагностика и адекватность патогенетической терапии с использованием противовирусной терапии (подкожно, в виде ректальных суппозиторий, в таблетированной форме) хронических вирусных гепатитов В и С у детей способствуют достижению длительной ремиссии воспалительного процесса в гепатоцитах. Основными критериями оценки эффективности противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов у детей являются: биохимический ответ – нормализация органоспецифических ферментов при ХВГВ (АлАТ – $1,33 \pm 0,5$, $122 \pm 0,06$ и $1,46 \pm 0,2$; АсАТ – $0,94 \pm 0,2$, $0,97 \pm 0,07$ и $0,73 \pm 0,05$; ГлДГ – $2,24 \pm 0,6$, $2,93 \pm 0,4$ и $2,64 \pm 0,4$); при ХВГС – $1,64 \pm 0,5$, $0,98 \pm 0,04$ и $0,83 \pm 0,09$; $1,11 \pm 0,4$, $0,79 \pm 0,05$ и $0,79 \pm 0,08$; $2,97 \pm 0,6$, $2,42 \pm 0,3$ и $2,90 \pm 0,03$ соответственно);_вирусологический ответ – достижения и сохранение низкого уровня вирусной нагрузки (ДНК – $1,28 \times 10^4 \pm 412,45$, $1,44 \times 10^3 \pm 311,71$, $1,89 \times 10^2 \pm 342,67$ (ХВГВ); $1,24 \times 10^4 \pm 487,24$, $1,62 \times 10^3 \pm 178,83$, $1,95 \times 10^2 \pm 274,53$ ХВГС) более 6 мес. Особенностью вирусов гепатита В и С является сохранение в гепатоцитах длительное время, короткие курсы противовирусной терапии редко завершаются

формированием стойкого ответа. Для достижения конечной цели необходима элиминация вируса, сероконверсии HBsAg в anti-HBs > 10МЕ/мл, HBeAg в anti-HBe, присутствие специфических антител. Наличие у всех детей устойчивого вирусологического ответа является показателем оценки эффективности противовирусной терапии (подкожно, в виде ректальных суппозиториев, в таблетированной форме). Однако, необходимо длительное наблюдение – с определением ПЦР ДНК или РНК вируса через 6 месяцев после окончания противовирусной терапии, затем – ежегодно, а также УЗИ – один раз в год. Схемы лечения с использованием отечественных препаратов, включающих ректальные формы введения интерферона, по эффективности и безопасности не уступают зарубежным аналогам (уступая только по стоимости курса лечения).

Иллюстрацией разработанной нами программы своевременной диагностики, а также особенностей наблюдения детей с хроническим вирусным гепатитом В и С в амбулаторных условиях могут быть следующие примеры.

Клинический пример 1. Ребенок К., 2 мес. (история болезни №211) родился от 3-й беременности (40–41 недель), II родов, массой 3750 г, шкала Апгар 7–8 баллов – кесарево сечение. Из анамнеза известно, что мать страдает язвенной болезнью желудка, хроническим панкреатитом. Отец ребенка в течение 7 лет болен гепатитом С (мутированный белок, выявленный в этом году). За текущий год два рецидива. Ребенок выписан из роддома на 5-й день жизни.

В связи с ухудшением в состоянии на 10-й день жизни ребенок госпитализирован в отделение по выхаживанию новорожденных Республиканской клинической детской больницы, где находился в течение 8 дней. Спустя 19 дней ребенок в возрасте 1 мес. 28 дней госпитализирован повторно с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС, ранний восстановительный период, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Перенатальный гепатит?

Объективно: состояние средней тяжести. Масса тела 5690 гр. Кожные покровы и склеры иктеричные с зеленоватым оттенком (IV зона согласно шкалы Крамера). Тургор тканей сохранен. Костно-мышечная система без особенностей.

Перкуторно над легкими ясный легочный звук, аускультативно-пуэрильное дыхание, 42 дых. в мин. Тоны сердца чистые, ритмичные, ЧСС 138 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный при поверхностной пальпации. Печень + 3,5 см., селезенка не увеличена. Стул жидкий, обесцвеченный. Моча темного цвета.

Лабораторные исследования: Гемограмма: эритроциты – $5,3 \times 10^6$, Hb – 176, Tr – 302×10^9 , L – $6,8 \times 10^9$, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 4 %, сегментоядерные – 32 %, лимфоциты – 51 %, моноциты – 14 %, СОЭ – 5 мм/час.

Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,28 у.е. ($N = 0,5 \pm 0,05$), КФП – 735,2 ($N = 471,9 \pm 12$), ИЛП – 750 ($618 \pm 17,8$), АНО – 294,1 ($N = 337 \pm 14,9$).

Интегральные индексы эндогенной интоксикации: ЛИИ – 0,21 ($N = 0,62 \pm 0,09$), ЛИИ_м – 0,54 ($N = 1,6 \pm 0,5$), РОИ – 0,98 ($N = 10,6 \pm 2,1$), ИРО – 16,19 ($N = 50-100$), ИСКЛ – 1,1 ($N = 1,96 \pm 0,56$), ИЛГ – 13,4 ($N = 4,56 \pm 0,37$), ИГ – 1,6 ($N = 0,3-0,5$), ИЛ/СОЭ – 0,34 ($N = 1,87 \pm 0,76$), ИК – 0,7 ($1,80 \pm 0,46$), ЯИЭ – 0,56 ($N = 0,05-0,1$).

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 118,5 мкмоль/л, прямой – 67,2 мкмоль/л, непрямой – 1,3 мкмоль/л; АлАТ – 324,5 Ед/л, АсАТ – 288,9 Ед/л, желчные пигменты – отрицательные, общий белок с тенденцией к снижению (62–56 г/л).

Заключение. Данные эпиданамнеза – контакт с больным хроническим вирусным гепатитом С, имеющим неоднократные рецидивы; особенности клинического проявления болезни у ребенка – затяжная гипербилирубинемия с гепатомегалией на раннем этапе болезни требует проведения дифференциальной диагностики между воспалительным процессом инфекционной природы (внутриутробный гепатит) и холестатической желтухой (аномалией ЖВП).

Показатели расширенной гемограммы, в частности, НЭК отражает отсутствие метаболической интоксикации, КФП – риска прорыва инфекционным агентом взаимодействия кооперации клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией, АНО-аллергической настроенности организма. ИЛП свидетельствует о способности организма ребенка отвечать на антигенное раздражение.

Интегральные индексы ЛИИ, ЛИИ_м, РОН, ИРО, ИСЛК, ИГ, ИЛ/СОЭ, ИК подтверждают компенсированный характер эндогенной интоксикации, связанного с выраженным холестазом, неинфекционной природы. Это подтверждается также как отсутствием желчных пигментов в сыворотке крови, так и отсутствием параллелизма между количеством АЛТ (324,5 Ед/л), АсАТ (288,9 Ед/л), коэффициента Де Ритиса (0,8) и нормальным количеством тромбоцитов – 302×10^9 . Ядерный индекс (ЯИЭ) – 0,56 ($N = 0,05-0,1$) помог правильно оценить состояние ребенка как средней тяжести.

Отрицательные показатели ПЦР ДНК, РНК вирусного гепатита В и С в сыворотке крови; повторные исследования органов брюшной полости (УЗИ) с выявлением эхопризнаков кистозного включения в месте проекции ворот печени оценены как фрагмент желчного пузыря (частичная атрезия желчевыводящих путей) и неполной облитерации пупочной вены, а также эхопризнаки гепатомегалии подтверждают отсутствие холестаза инфекционной природы (парентерального гепатита).

Клинический пример 2. Ребенок Х., 4 года 11 мес. (история болезни №2624) родился от 1-й беременности (41–42 недель), I родов, массой 3600 г, шкала Апгар 8–9 баллов. Вакцинирован: БЦЖ и против вирусного гепатита В. Мать ребенка наблюдается по поводу хронического гепатита С.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Тургор тканей сохранен. Костно-мышечная система без особенностей. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, аускультативно-везикулярное дыхание, 28 дых. в мин. Тоны сердца чистые, ритмичные, ЧСС 74 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный при поверхностной пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 0,5 см, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание без особенностей. Менингеальные знаки отрицательные, очаговых симптомов поражения головного мозга нет.

Лабораторные исследования: Гемограмма от 11.10.16 г.: эритроциты – $4,11 \times 10^6$, Hb – 137, L – $5,3 \times 10^9$, эозинофилы – 4 %, палочкоядерные – 3 %, сегментоядерные – 37 %, лимфоциты – 50 %, моноциты – 6 %, СОЭ – 8 мм/час.

Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,58 у.е. ($N = 0,5 \pm 0,05$), КФП – 867,9 ($N = 471,9 \pm 12$), ИЛП – 943,3 ($618 \pm 17,8$), АНО – 754,7 ($N = 337 \pm 14,9$).

Интегральные индексы эндогенной интоксикации: ЛИИ – 0,19 ($N = 0,62 \pm 0,09$), ЛИИ_м – 0,67 ($N = 1,6 \pm 0,5$), РОИ – 0,49 ($N = 10,6 \pm 2,1$), ИРО – 4649,1 ($N = 50–100$), ИСКЛ – 12,7 ($N = 1,96 \pm 0,56$), ИЛГ – 10,6 ($N = 4,56 \pm 0,37$), ИГ – 1,3 ($N = 0,3–0,5$), ИЛ/СОЭ – 0,42 ($N = 1,87 \pm 0,76$), ИК – 0,8 ($1,80 \pm 0,46$), ЯИЭ – 0,24 ($N = 0,05–0,1$).

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 6,10 мкмоль/л, прямой – 2,2 мкмоль/л, непрямой – 3,9 мкмоль/л; АлАТ – 81,0 Ед/л ($N = 5,0–39,0$), АсАТ – 53,0 Ед/л ($N = 5,0–47,0$), общий белок – 59,6 г/л, щелочная фосфатаза – 175,0 Ед/л ($N = 20–269$), протромбиновый индекс – 86,0 % ($N = 90–100$).

РНК HCV (качественно) – обнаружено (+); РНК HCV (количественно) – 160000 МЕ/мл. АТ к HCV (IgM) – 0,3 (отрицательный $< 1,0$), АТ к HCV (IgG) – 10,53 (положительный $> 1,0$)

Исследование органов брюшной полости (УЗИ): печень не увеличена, контуры ровные четкие, паренхима однородной структуры; желчный пузырь сокращен после приема пищи; поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные, четкие, паренхима однородная, мелкозернистая.

Заключение. Данные эпиданамнеза – контакт с матерью больной хроническим вирусным гепатитом С, особенности клинического проявления болезни – удовлетворительное состояние, увеличение размеров печени (+0,5) требует исключить воспалительный процесс инфекционной природы (безжелтушная форма вирусного гепатита С)

Показатели расширенной гемограммы, в частности, НЭК отражают незначительную метаболическую интоксикацию (превышение физиологического уровня НЭК – 0,58 у.е. на 16 %, КФП – 867,9 (83,9 %), ИЛП – 943,3 (52,6 %) и АНО – 754,7 (123,9 %) – способность организма обеспечить кооперирующие взаимодействие клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией и определить

способность организма отвечать на антигенный раздражитель также подтверждают сенсibilизацию и реализацию аллергических реакций.

Интегральные индексы эндогенной интоксикации, в частности, увеличение ИРО (4649,1) более в 100 раз; ИСКЛ (12,7) – 6,4; ИЛГ (10,6) – 2,3; ИГ (1,3) – 2,6 свидетельствуют о наличии интоксикации, связанной с инфекционным или аутоиммунным процессом, нарушением иммунологической реактивности, а также об актином воспалительном процессе с легкой эндогенной интоксикацией без осложнений бактериального характера; уменьшение ИЛ/СОЭ (0,42) – в 22,4 раза; ИК – (0,8) – 44,4. Оценить состояние больного как средней тяжести помогло правильно увеличение ЯИЭ (0,24) – в 2,4 раза, так как удовлетворительное самочувствие может оказаться ошибочным.

Биохимический анализ крови: повышение АлАТ (81,0 Ед/л) и АсАТ (53,0 Ед/л) и РНК HCV (качественно) (+); РНК HCV (количественно) – 160000 МЕ/мл. подтверждает наличие воспалительного процесса в гепатоцитах, что требует назначения препаратов базисного лечения – гепатопротекторы.

В связи с тем, что у педиатров большой интерес приобрел хофитол, был назначен данный препарат в дозе по 1 табл. 3 раза в сутки. Длительность приема 6 недель.

Гемограмма от 17.03.17 г. (5мес.): эритроциты – $3,4 \times 10^6$, Hb – 97, L – $7,7 \times 10^9$, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 5 %, сегментоядерные – 38 %, лимфоциты – 48 %, моноциты – 7 %, СОЭ – 6 мм/час.

Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,62 у.е., КФП – 649,35, ИЛП – 623,35, АНО – 259,74. Интегральные индексы эндогенной интоксикации: ЛИИ – 0,45, ЛИИм – 0,75, РОН – 1,73, ИРО – 2851,85, ИСКЛ – 0,82, ИЛГ – 10,67, ИГ – 1,26, ИЛ/СОЭ – 0,46, ИК – 0,86, ЯИЭ – 0,32.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 5,80 мкмоль/л, прямой – 2,50 мкмоль/л, непрямой – 3,30 мкмоль/л; АлАТ – 136,0 Ед/л, АсАТ – 85,0 Ед/л. РНК HCV (качественно) – обнаружено. РНК HCV (количественно) – $1,0 \times 10^6$. АТ к HCV (IgM) – 0,08 (отрицательный), АТ к HCV (IgG) – 8,47 (положительный).

Ребенку назначена достаточно эффективная противовирусная терапия в сочетании с базисной. Использовался рекомбегантный виферон в виде ректальных суппозиторий: дозировкой 3 млн МЕ на 1 м² площади тела ребенка – 3 раза в неделю в течение 12 месяцев в амбулаторных условиях.

На фоне проводимой терапии устойчивый биохимический и вирусологический ответ получен к концу шестого месяца лечения.

Гемограмма от 20.03.2018: эритроциты – $3,8 \times 10^6$, Hb – 136, L – $5,8 \times 10^9$, эозинофилы – 3 %, палочкоядерные – 3 %, сегментоядерные – 41 %, лимфоциты – 47 %, моноциты – 6 %, СОЭ – 6 мм/час.

Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,44 у.е., КФП – 862,0, ИЛП – 810,3, АНО – 517, 2. Интегральные индексы эндогенной интоксикации: ЛИИ – 0,29, ЛИИм – 0,79, РОИ – 0,77, ИРО – 2857,1, ИСКЛ – 0,89, ИЛГ – 1,27, ИГ – 1,14, ИЛ/СОЭ – 0,34), ИК – 0,93, ЯИЭ – 0,22.

Биохимический анализ крови от 20.03.2018: общий билирубин – 6,7 мкмоль/л, прямой – 2,4 мкмоль/л, не прямой – 4,3 мкмоль/л; АлАТ – 55,3 Ед/л АсАТ – 46,8 Ед/л. РНК HCV качественно (+). РНК HCV (количественно) – $1,2 \times 10^3$ (снижение на 2 log₁₀).

Клинический пример 3. Ребенок Л., 6 мес. (история болезни №624) родился от 1-й беременности, I родов, недоношенным массой 2400 г, шкала Апгар 7–8 баллов. Вакцинирован – БЦЖ. В связи с гнойничковым поражением кожных покровов переведен из родильного отделения в инфекционное, где находился в течение 2 мес. Повторно в возрасте 6 мес. жизни повторно госпитализирован по поводу ОРВИ, при биохимическом обследовании выявлена гиперферментемия. Установлен диагноз «парентеральный вирусный гепатит». Гиперферментемия была длительной.

В возрасте 2-х лет у ребенка появилась вялость, адинамия, снижение аппетита. При обследовании выявлено АлАТ – 7,1 Ед/л, АсАТ – 5,9 Ед/л при нормальных значениях билирубина сыворотки крови и ребенок госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом «хронический вирусный гепатит стадия обострения».

Объективно: состояние нарушено, вялость, снижение аппетита. Кожные покровы чистые бледные. В легких пуэрильное дыхание – ЧД – 26 в 1 мин. Тоны сердца приглушенные, ЧСС – 78 в 1 мин. Живот мягкий безболезненный, печень + 0,5–1,0 см. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Гемограмма (6 мес.): эритроциты – $4,2 \times 10^6$, Hb – 140 г/л, L – $4,7 \times 10^9$, эозинофилы – 3 %, палочкоядерные – 2 %, сегментоядерные – 75 %, лимфоциты – 18 %, моноциты – 2 %, СОЭ – 6 мм/час.

Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,42 у.е., КФП – 1680,85, ИЛП – 1595,74, АНО – 638,29. Интегральные индексы эндогенной интоксикации: ЛИИ – 1,31, ЛИИм – 3,34, РОН – 1,28, ИРО – 3587,78, ИСКЛ – 4,0, ИЛГ – 2,25, ИГ – 0,24, ИЛ/СОЭ – 0,28, ИК – 0,282, ЯИЭ – 0,05.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 6,7 мкмоль/л, прямой – 2,4 мкмоль/л, непрямой – 4,3 мкмоль/л; АлАТ – 10,6 Ед/л АсАТ – 8,7-Ед/л. Общий белок – 72 г/л; альбумины – 33,2 г/л; глобулины: α_1 – 3,2 г/л, α_2 – 8,2, β – 12,3, γ – 15,1. Щелочная фосфатаза – 68 ед.

Учитывая длительную гиперферментию назначена базисная терапия, на фоне которой добиться нормализации не удалось и появились слабость в ногах. Невропатолог выявил некоторую задержку психического развития.

Клинический диагноз: Псевдогипертрофическая миопатия Дюшенна, диагностика которой у детей раннего возраста представляет большие трудности из-за скудости клинических проявлений, наличия нормальных показателей общего реактивного потенциала организма; интегральных индексов эндогенной интоксикации; биохимических, указывающих на воспалительный процесс в гепатоцитах – билирубина и его фракций, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы.

Ошибка в диагнозе произошла в связи с наличием характерных для вирусного гепатита данных анамнеза (множественные инъекции) и длительная ферментемия.

Клинический пример 4. Ребенок К., 6 лет (история болезни №328) родился от 3-й беременности (37–38 недель), от 2-х преждевременных родов, массой 2100 г, шкала Апгар 7–8 баллов. Вакцинирован: БЦЖ, против вирусного гепатита В

(энджерикс). Во время беременности у матери диагностирован – Lviis и носительство HBsAg, на учете в женской консультации не состояла. Ребенок угрожаемый по ВУИ. Находился в отделение патологии новорожденных по поводу конъюгационной желтухи недоношенных и профилактического лечения Lviis (множественные инъекции).

В возрасте 3-х лет был обследован – выявлен HBsAg – не наблюдался.

В возрасте 6 лет состояние ухудшилось, появилась желтушность кожных покровов и слизистых, вялость, снижение аппетита по поводу чего был госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства с диагнозом хронический вирусный гепатит В обострение.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы и склеры желтушные. Тургор тканей сохранен. Костно-мышечная система без особенностей. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, аускультативно-везикулярное дыхание, 26 дых. в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 90 уд. в мин. Живот мягкий, болезненный при поверхностной пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 6,0–7,0 см край заострен, селезенка на 4,0 см. Стул и мочеиспускание без особенностей. Менингеальные знаки отрицательные, очаговых симптомов поражения головного мозга нет.

Лабораторные исследования: HBsAg – положительный, анти-IgM + G HBcorAg HBV – положительно, анти-IgG HAV – отрицательно, анти-IgM + G HCV – отрицательно. ДНК ВГВ не определялась.

Противовирусная терапия не назначена. Выписан в удовлетворительном состоянии.

В возрасте 9 лет ребенок госпитализирован в центральную городскую клиническую больницу №1 г. Донецка по поводу острой респираторной вирусной инфекции. Консультирован областным детским инфекционистом, установлен диагноз: хронический вирусный гепатит В, прогрессивное течение с нарушением функции печени. Рекомендовано лечение лаферобионом внутримышечно по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю в течение 12 месяцев.

Лабораторные исследования: Гемограмма: эритроциты – $3,67 \times 10^6$, Hb – 122 г/л, L – $6,2 \times 10^9$, эозинофилы – 3 %, палочкоядерные – 5 %, сегментоядерные – 57 %, лимфоциты – 29 %, моноциты – 6 %, СОЭ – 5 мм/час.

Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,41 у.е., КФП – 1096,7, ИЛП – 467,7, АНО – 483,8.

Интегральные индексы эндогенной интоксикации: ЛИИ – 0,48 , ЛИИм – 1,63, РОИ – 2,7, ИРО – 1435,2 , ИСКЛ – 1,9 , ИЛГ – 4,46, ИГ – 0,5, ИЛ/СОЭ – 0,31, ИК – 2,1 , ЯИЭ – 0,19

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 10,9 мкмоль/л, прямой – 0 мкмоль/л, непрямой – 10,9 мкмоль/л; АЛАТ – 1,05 Ед/л (N = 5,0–39,0), общий белок – 74 г/л, протромбиновый индекс – 104 % (N = 90–100).

HBsAg – положительный, анти-IgM + G HBcorAg HBV – положительный, ДНК к ВГВ качественно (+), ДНК к HBV (количественно) – $1,3 \times 10^6$.

УЗИ ОБП: эхопризнаки умеренной гепатомегалии, реактивный холецистит, спленомегалия, мезаденит.

После проведенного противовирусного лечения (Лаферобион). Лабораторные исследования (через 12 мес.): Гемограмма: эритроциты – $4,43 \times 10^6$, Hb – 119 г/л, L – $5,6 \times 10^9$, эозинофилы – 1 %, палочкоядерные – 5 %, сегментоядерные – 48 %, лимфоциты – 38 %, моноциты – 9 %, СОЭ – 6 мм/час.

Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,5 у.е., КФП – 1107, ИЛП – 678,5 ($618 \pm 17,8$), АНО – 178,5.

Интегральные индексы эндогенной интоксикации: ЛИИ – 0,72 (N = $0,62 \pm 0,09$), ЛИИм – 1,1 (N = $1,6 \pm 0,5$), РОИ – 5,1 (N = $10,6 \pm 2,1$), ИРО – 777,8 (N = 50–100), ИСКЛ – 1,1 (N = $1,96 \pm 0,56$), ИЛГ – 7,03 (N = $4,56 \pm 0,37$), ИГ – 0,79 (N = 0,3–0,5), ИЛ/СОЭ – 0,34 (N = $1,87 \pm 0,76$), ИК – 1,39 ($1,80 \pm 0,46$), ЯИЭ – 0,29 (N = 0,05–0,1).

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 10,0 мкмоль/л, прямой – 0 мкмоль/л, непрямой – 10,0 мкмоль/л; АЛАТ – 84,3 МЕ/л, АсАТ – 64,1 МЕ/л., общий белок – 76 г/л, протромбиновый индекс – 81 %.

HBsAg – положительный (3,0), IgG HBcorAg HBV – положительный (1,782), IgM к HBcorAg – отрицательный, ДНК к ВГВ качественно-отрицательный, ДНК к HBV (количественно) – $1,4 \times 10^4$ (снижение на $2 \log_{10}$).

УЗИ ОБП: эхопризнаки спленомегалия, селезеночная вена – 7 мм.

Лабораторные исследования (2020 год): Гемограмма: эритроциты – $4,3 \times 10^6$, Hb – 131 г/л, L – $4,8 \times 10^9$, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 3 %, сегментоядерные – 59 %, лимфоциты – 28 %, моноциты – 8 %, СОЭ – 4 мм/час.

Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,31 у.е., КФП – 1291,6, ИЛП – 583,3, АНО – 416,6.

Интегральные индексы эндогенной интоксикации: ЛИИ – 0,6, ЛИИм – 1,6 ($N = 1,6 \pm 0,5$), РОИ – 2,5, ИРО – 500, ИСКЛ – 1,8, ИЛГ – 4,4, ИГ – 0,5 ИЛ/СОЭ – 0,2, ИК – 2,2 ($1,80 \pm 0,46$), ЯИЭ – 0,2 ($N = 0,05-0,1$).

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 25,6 мкмоль/л, прямой – 4,0 мкмоль/л, непрямой – 21,6 мкмоль/л; АлАТ – 163 МЕ/л, АсАТ – 77,33 МЕ/л. ДНК к ВГВ качественно – отрицательный.

5.1. Катамнестическое наблюдение детей с хроническим вирусным гепатитом В, С в фазе ремиссии

Развитие хронического гепатита у детей, как правило, связано с вирусами гепатитов В или С. Часто формирование хронического гепатита наблюдается в исходе безжелтушных форм болезни. Это так называемые первично-хронические гепатиты – заболевание диагностируется как хронический процесс с различными сроками давности. Противоположная закономерность наблюдается при гепатите С. Формирование хронического гепатита в исходе безжелтушных форм В и С отмечается в 20 % случаев, легкой форме – в 44 %, среднетяжелой – в 75 %. Основным механизмом поражения печени является взаимодействие иммунокомпетентных систем с вирусосодержащими гепатоцитами. Отличительной особенностью этого взаимодействия при хроническом гепатите В и С является неадекватность иммунного ответа, в результате чего процесс

распознавания антигенов на поверхности гепатоцитов и их элиминация затрудняются или становятся невозможной.

Поэтому мониторинг осуществлялся по разработанной нами программе своевременной диагностики, оценки клинико-лабораторных параметров и эффективности противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах В и С у детей в амбулаторных условиях.

Под наблюдением находилось 31 детей с хроническим вирусным гепатитом в возрасте от 1 года до 18 лет включительно. Среди наблюдаемых детей хронический вирусный гепатит В (ХГВ) составили 19 детей (61,3 %), хронический вирусный гепатит С (ХГС) – 11 (35,4 %) и микст-инфекция ХГВ и ХГС – 1 ребенок (3,2 %).

Основными клиническими проявлениями болезни у детей были: диспепсический синдром (16,0 %), астеновегетативный (12,8 %), гепатомегалия (3,2 %).

Активность воспалительного процесса в печени оценивалась по данным лабораторного исследования крови: повышение общего билирубина в пределах $17,5 \pm 1,8$ мкмоль/л, прямого – $8,7 \pm 2,2$; увеличение АлАТ в 2,5–3,0 раза, АсАТ – в 1,5–2,3; выявление НВеАг (5,8 %), НВsАг, специфических IgM (12,8 %), IgG (83,2 %). УЗИ органов брюшной полости позволило выявить у 31,6 % детей деформацию желчного пузыря, что способствовало развитию синдрома холестаза.

Всем детям дополнительно к базисной терапии проведена специфическая: рекомбинантный интерферон альфа-2b (12,8 %) по схеме: подкожно по 3 млн МЕ 3 раза в неделю до 12 месяцев, индуктор эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме – детям старше 7 лет (70,4 %) по схеме: 1-й и 2-й день по 1 таблетке (0,06 г.) 2 раза в сутки, затем по 1-й таблетке через 48 часов (курсовая доза 600–720 мг), в виде ректальных суппозиторий (16,0 %): дозировка 3 млн МЕ на 1 м² площади поверхности тела ребенка – 3 раза в неделю в течение 12 месяцев.

На фоне проводимой терапии у всех детей отмечался устойчивый вирусологический, биохимический, иммунологический ответ. Неблагоприятные исходы болезни отсутствовали.

С целью профилактики наслоении гриппа и ОРВИ в период повышенной заболеваемости детям в возрасте от 1 года до 7 лет использовался противовирусный препарат интерферон альфа-2b (суппозитории) по 150000 МЕ 2 раза в сутки ежедневно, курс 5 дней; детям старше 7-ми лет – индуктор эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме (0,06г) 1 раз в неделю. Курс 6 недель. У всех детей наблюдалась длительная ремиссия – $5,0 \pm 2,5$ лет.

Таким образом, комплексная базисная противовирусная и профилактическая терапия позволяет добиться длительной клинико-лабораторной ремиссии при хроническом вирусном гепатите В и С у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема вирусных гепатитов у детей относится к числу наиболее актуальных в здравоохранении. Заболеваемость гепатитом В за счет совершенствования мер профилактики, в частности, вакцинопрофилактики, на современном этапе снижается. Однако общее число детей, больных хроническим гепатитом В (ХГВ) продолжает оставаться относительно высоким. Наряду с этим заболеваемость гепатитом С среди детей не имеет очевидной тенденции к снижению (увеличивается доля детей с хроническим гепатитом С [186; 233; 240; 242]). Поэтому в будущем следует ожидать увеличения циррозов печени среди взрослых из-за трудности ранней диагностики, несовершенства терапии, реабилитации и специфической профилактики хронических вирусных гепатитов любой этиологии у детей.

Оптимизация изучения этиопатогенеза вирусных гепатитов у детей позволили разработать подходы к терапии как острых, так и хронических вирусных гепатитов В (базисная терапия). Даже при манифестных формах острого гепатита В не требуют обязательного назначения этиотропной терапии. Исключением являются острые формы вирусного гепатита С так как своевременная противовирусная терапия снижает риск перехода острого воспалительного процесса в гепатоцитах в хронический [156; 157; 165; 168; 169; 170; 173; 176; 177; 178; 182; 189; 201; 211].

Трудно решаемой проблемой по-прежнему остается терапия хронических вирусных гепатитов у детей. Инфекционная гепатология детского возраста прошла длинный путь от лечения глюкокортикостероидными гормонами, иммуномодуляторами, лейкоцитарным интерфероном до применения рекомбинантных, в том числе, пегилированных интерферонов и безинтерфероновой противовирусной терапии, чтобы предотвратить прогрессирования болезни с неблагоприятным исходом, то есть достичь стойкого подавление репликации вируса. Однако добиться полной эрадикации HBV и HCV вследствие интеграции ДНК и РНК вируса в геном человека вызывает большое

сомнение, так как отсутствие ДНК и РНК в сыворотке крови неравнозначно отсутствию вируса в клетках органов и системах организма. Это требует дальнейшего изучения и разработки дополнительных критериев выздоровления при HBV- и HCV-инфекции [170; 173; 182; 189].

Поэтому показаниями к проведению этиотропной терапии при хронических вирусных гепатитах у детей являются, прежде всего: активность патологического процесса в гепатоцитах по уровню АлАТ и АсАТ крови (биохимические критерии), так как вирусологическая и/или серологическая активность, определяемая по наличию сывороточных маркеров – репликацию вируса отражает HBeAg и/или ДНК HBV (ХВГВ); РНК HCV и/или HCVcoreAg (ХВГС).

В программах лечения хронических гепатитов В, С у детей ведущее и определяющее значение имеют препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b. Биологические эффекты интерферона альфа-2b определяются противовирусным эффектом – активируется внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к разрушению матричных РНК вируса; активируются ферменты протеинкиназа и аденилатсинтетаза, приводящие к изменению топографии мембраны, препятствуя прикреплению и внедрению вирусов); иммуномодулирующее действие (усиление клеточного иммунного ответа за счет повышения продукции цитокинов); антифибротическое действие, проявляющееся в приостановке прогрессирования и уменьшении выраженности фиброза печени. В лечебную практику внедрен такой препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b в ректальных суппозиториях, пегасис 0,5–1,5 мкг/кг ПЭГ-интерферона альфа-2b для ПегИнтрона, Пегинферона, ПегАльтевира (согласно Государственному реестру лекарственных средств РФ, могут назначаться при ХГС у детей старше 3-х лет). Эффективность терапии оценивается по биохимическим, гистологическим, вирусологическим, серологическим критериям. Продолжительность терапии определяется исходя из индивидуальных показаний, включающих критерии эффективности лечения и переносимости препаратов, и может составлять от 3 месяцев при остром гепатите С до 6–12 и более месяцев при хронических вирусных гепатитах.

Следовательно, для характеристики процесса и оценки эффективности терапии целесообразным остается определение АсАТ, Ф-1-МФА и ГлДГ; вспомогательное значение имеют другие ферменты цитоплазматической локализации. Сопоставление активности различных ферментов позволяет своевременно диагностировать и контролировать состояние патологического процесса, а также эффективность специфической и неспецифической терапии.

Учитывая вышеизложенное, возникает необходимость внедрения в практическое здравоохранение неинвазивных эффективных методов профилактики и лечения как острых, так и хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей.

Исследование проводилось за период 2010–2020 гг. в Донецкой области. Дизайн исследования: когортное проспективное. Объектом исследования явились 186 детей. Первая группа – хронический вирусный гепатит В – 85 (45,7 %), вторая группа – хронический вирусный гепатит С – 59 (31,7 %); третья группа – носительство: HBsAg – 20 (10,6 %), четвертая группа – носительство HCV – 22 (11,8 %). Группой сравнения явились условно здоровые дети – 30 (группа здоровья I и II А).

Предмет исследования – показатели расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала, индексы эндогенной интоксикации, показатели клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля, а также клинко-патогенетические особенности хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей в возрасте 1 мес. – 17 лет включительно.

Критерии включения: дети обоих полов в возрасте от 1 месяцев до 17 лет включительно с хроническим вирусным гепатитом (В, С), носительством (HBsAg, HCV) все дети, включенные в исследование, сопоставимы по возрасту и полу.

Критерии исключения: дети, имеющие тяжелую соматическую и врожденную патологию, онкологические заболевания, первичные иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекцию, гиперчувствительность к лекарственным препаратам.

На I этапе у 480 детей проведена ретроспективная оценка некоторых аспектов клинического течения и исхода острых вирусных гепатитов с целью выявления риска развития затяжного и хронического процессов болезни.

Нами ретроспективно изучены истории болезни с верифицированными диагнозами вирусного гепатита А (203), В (252) и С (25). Сопоставление клинических параметров при различных формах вирусного гепатита у всех детей не выявлено каких-либо особенностей, которые в начальном периоде заболевания позволили бы дифференцировать гепатит В от гепатита А. Такие различия имеются лишь в длительности инкубационного периода – наличие в анамнезе контактов в детских коллективах и обнаружении HBsAg – это позволяет с большей вероятностью заподозрить вирусный гепатит В.

Поэтому лабораторные показатели, в том числе энзимные тесты, не могут быть использованы для дифференциальной диагностики в начальном периоде болезни. Материалы нашего ретроспективного исследования с полной очевидностью свидетельствуют о том, что клинические проявления вирусного гепатита В настолько сходные с другими вирусными гепатитами (А, С), что следует сделать вывод об идентичности патогенеза данных гепатитов (А, В, С). Однако острый вирусный гепатит А у детей первого года жизни не встречается в связи с наличием пассивного иммунитета; гепатит В отличается длительностью патологического процесса, чаще формируется хроническое течение, а летальные исходы исключительно при гепатите В.

Различия в исходах вирусных гепатитов А и В, по-видимому можно объяснить неодинаковостью антигенной структуры вируса А и В, а также большим сходством антигенных детерминант вируса В с тканевыми антигенами человека, что и обуславливает особенности ответной реакции организма больного, заразившегося гепатитом В. Это находит подтверждение в длительном персистировании HBsAg, выявившего различия клеточной реакции у детей при вирусном гепатите А и В.

Однако, главная проблема в том, что относительно высок процент безжелтушных, стертых и субклинических форм, при которых высока

вероятность перехода в хроническое течение. С другой стороны установлено, что практически все случаи острого манифестно протекающего гепатита не имеют исход в хронизацию и обязательно заканчиваются выздоровлением с полным восстановлением структуры и функции печени. Эти данные позволили рассматривать хронический гепатит не как исход острой фазы, а как самостоятельную клиническую форму.

Проведенное ретроспективно изучение некоторых аспектов клинического течения и исходов острых вирусных гепатитов у 480 детей, свидетельствует о том, что вирусные гепатиты В и С у детей по-прежнему остаются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии и требует оптимизации диагностики на ранних этапах болезни для дифференцированного подхода к проведению адекватной терапии.

На II этапе у 144 детей изучены клинико-патогенетические особенности течения хронических вирусных гепатитов (В, С).

Выявлено, что воспалительный процесс в печени продолжается даже в начальном периоде фазы ремиссии, что диагностировать можно путем определения активности органоспецифических энзимов. Кроме этого коэффициент де Ритиса в сочетании с органоспецифическим энзимом (ГлДГ) позволит определить глубину поражения паренхимы печени и оценить адекватность терапии. Поэтому при исследовании энзимного спектра сыворотки крови не только в остром периоде и обострении вирусного гепатита (В, С) позволит выявить формирование хронического процесса в ранние сроки болезни, поскольку при благоприятном течении острого вирусного гепатита нормализация органоспецифических энзимов наступает к 40-му дню болезни.

На III этапе с позиций доказательной медицины у 144 детей, имеющих, хроническое течение вирусного гепатита (В, С), изучалось состояние естественной резистентности и иммунологической реактивности организма детей и подростков путем комплексного изучения показателей общего реактивного потенциала (НЭК, КФП, ИЛП, АНО); клеточного и гуморального иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+; IgA, IgM, IgG); определялось наличие и степень

выраженности эндогенной интоксикации с помощью индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИСКЛ, ИЛСОЭ, ИЛГ, ИК, ЯИИ); тяжесть и глубина патологического процесса (энзимный спектр цитоплазматической локализации: АлАТ, АсАТ, Ф-1-МФА, ГлДГ; мезенхимно-воспалительный: протеинограмма, цитокиновый профиль, билирубин и его фракции, β -липопротеид); специфические маркеры инфицированности вирусами (В, С) (ДНК, HBsAg, HBeAg, анти-HBs, IgM, IgG; РНК, IgM, IgG, anti-HCV и генотипирование); осуществлялось УЗИ печени.

С целью оценки защитных систем организма у детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) и определения их инфицированности нами изучены некоторые показатели общего реактивного потенциала организма.

У всех детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) содержание НЭК периферической крови соответствует уровню условно здоровых детей, так как различия статистически недостоверные ($p < 0,05$). Высокие показатели НЭК позволяют судить о степени активности инфекционно-воспалительного процесса и необходимости противовоспалительной терапии.

Клеточно-фагоцитарный показатель (КФП) обеспечивается кооперирующим взаимодействием клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией. Оценка условного коэффициента свидетельствует о том, что чем меньше КФП, тем более выражен риск генерализации специфического процесса.

У всех детей КФП в фазе ремиссии превышал физиологический уровень: на 52,84 % (ХВГВ) и 109,0 % (ХВГС); на 20,7 % (носительство HBsAg) и 24,6 % (носительство HCV) статистически достоверно ($p < 0,05$). Данный показатель позволяет утверждать об отсутствии у всех детей угрозы развития осложнения (фиброза и цирроза печени). Однако при наложении особенно другой вирусной инфекции, в частности грипп, ОРВИ, возможно развитие обострения и рецидивы болезни с неблагоприятным исходом (гепаторгия).

Поэтому необходимо данным детям проведение мониторинга с длительной реабилитацией.

В обеспечении специфического иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания важное значение имеют лимфоциты. Увеличение их количества и отношение удельного веса к общей массе лейкоцитов позволяет выявить способность организма отвечать на специфический антигенный раздражитель. Иммуно-лимфоцитарный потенциал (ИЛП) у детей в фазе ремиссии болезни также превышал уровень условно здоровых детей: на 18,3 % (ХВГВ) и 59,6 % (ХВГС); при носительстве (HBsAg) и носительстве (HCV) был ниже физиологического уровня на 15,3 % и 11,0 % соответственно ($p < 0,05$).

После внедрения этиологического агента в организм резко уменьшается количество эозинофилов, возможно даже полное их исчезновение. Кроме того, в формировании аллергии эозинофилы наиболее постоянно принимают участие среди клеточных элементов лейкоцитограммы. В процессе сенсибилизации и реализации аллергических реакций в организме удельный вес эозинофилов в лейкоцитограмме отражает аллергическую настроенность организма.

У всех детей АНО в фазе ремиссии болезни также превышал физиологический уровень: на 28,4 % (ХВГВ) и 54,0 % (ХВГС); на 24,7 % (носительство HBsAg) и 8,9 % (носительство HCV) статистически достоверно ($p < 0,05$). Это свидетельствует о наличии сенсибилизации и возможной реализации аллергических реакций, особенно выраженной при хроническом вирусном гепатите (В, С) и носительстве HBsAg.

В последние годы лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) как показатель процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации можно использовать для оценки тяжести и характера воспалительного процесса в организме. Нормативная величина в зависимости от возраста широко колеблется ($0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$). Поэтому нами использован показатель, выявленный при исследовании гемограммы условно здоровых детей (ЛИИ – $0,26 \pm 0,03$; ЛИИм – $0,84 \pm 0,04$).

Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм) более приемлем и достоверен, так как используется соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося и снижающегося характера при воспалительных

заболеваниях без каких-либо дополнительных коэффициентов, что объективно отражает суть происходящих процессов. При легкой степени эндогенной интоксикации (ЭИ) ЛИИм равен $1,7 - 2,8 \pm 0,64$, при средней степени – $4,3 \pm 1,5$, при тяжелой – более $8,1 \pm 0,34$. Данный индекс достовернее ЛИИ и позволяет определить степень эндогенной интоксикации.

У всех детей хронический вирусный гепатит в стадии ремиссии характеризуется снижением ЛИИм: на 16,6 % (ХВГВ), 21,4 % (ХВГС); носительство – 14,3 % (HBsAg), 9,5 % (HCV) на фоне нормальных показателей ЛИИ. Это свидетельствует о том, что у данных детей воспалительный процесс минимальной активности без тканевой дегенерации и слабо выраженной эндогенной интоксикации.

Поэтому при оценке характера воспалительного процесса любой этиологии и эффективности терапии рекомендуем использовать в практическом здравоохранении как более информативный показатель расширенной гемограммы ЛИИм (модифицированный ЛИИ).

РОН (реактивный ответ нейтрофилов) также является модификацией ЛИИ. Кроме того, это достаточно информативный, более чувствительный с менее подверженными погрешностям индекс по сравнению с лейкоцитарным индексом интоксикации (ЛИИ). Широкий диапазон колебания РОН позволяет оценить выраженность эндогенной интоксикации: компенсирование (15–25 усл.ед.); субкомпенсирование (26–40) и декомпенсация – более 40 усл.ед.

Согласно нашим данным, у всех детей при хроническом вирусном гепатите В или С, носительстве (HBsAg, HCV) реактивный ответ нейтрофилов сохранялся в пределах физиологического уровня так как показатели статистически недостоверны ($p > 0,05$) чем, вероятно, обусловлено отсутствием осложнений специфического и неспецифического характера.

Этому способствует также состояние общей резистентности организма, в частности, определение индекса (ИРО), в состав которого ЛИИ входит как один из компонентов. Нормативный показатель ИРО по нашим данным условно здоровых детей составил $160,9 \pm 6,7$ усл.ед.

У всех детей при хроническом вирусном гепатите (В, С), носительстве (HBsAg, HCV) индекс резистентности организма снижен: на 69,2 % (ХВГВ), 74,2 % (ХВГС); носительство – 72,2 % (HBsAg), 67,0 % (HCV). При хроническом вирусном гепатите С снижение индекса резистентности было больше по сравнению с показателем у детей с хроническим вирусным гепатитом В (74,2 % против 69,2 %). В тоже время формирование носительства наблюдалось чаще у детей, имеющих HBsAg по сравнению с детьми, имеющими HCV (72,2 % против 67,0 %). Соотношение ХВГВ и носительство (HBsAg) составило 1:1,04; ХВГС и носительство (HCV) – 1: 1,11.

Об активности воспалительного процесса и нарушении иммунологической реактивности организма можно судить по индексу сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), так как он является маркером общей реактивности организма при воспалительном процессе любого генеза. ИСЛК не всегда соответствует тяжести эндогенной интоксикации и необходимо его использоваться в комплексе с показателями эндогенной интоксикации.

Согласно наших данных, у всех детей хронический вирусный гепатит, характеризуется снижением ИСЛК: на 14,5 % (ХВГВ), 24,8 % (ХВГС); носительство – 8,6 % (HBsAg), 6,7 % (HCV). Наиболее выраженным является сдвиг ИСЛК при хроническом вирусном гепатите С (24,8 %) – чаще в 1,7 раза наблюдался по сравнению с хроническим вирусным гепатитом В (14,5 %) в фазе ремиссии. Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо подтверждает асептический характер воспаления в гепатоцитах, особенно при хроническом вирусном гепатите С в фазе ремиссии.

Об этом свидетельствуют также, показатели лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ) и индекса Гаркави (ИГ) так как наблюдается их повышение: на 18,0 % и 23,1 % (ХВГВ), 28,5 % и 32,7 % (ХВГС); носительство – 7,6 % и 16,3 % (HBsAg), 7,9 % и 11,5 % (HCV). Более выраженные показатели ИГ у детей при хроническом вирусном гепатите С и носительстве HCV по сравнению с детьми, имеющими хронический вирусный гепатит В и носительство HBsAg,

указывают на то, что воспалительный процесс в гепатоцитах без тканевой дегенерации.

В связи с тем, что хронический вирусный гепатит (В, С) и носительство (HBsAg, HCV) следует рассматривать как инфекционный процесс, нами использована методика определения соотношения лейкоцитов и СОЭ в геммограмме. Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛ/СОЭ) в периферической крови при повышении – отражает наличие аутоинтоксикации, снижение – интоксикацию, обусловленную инфекционным процессом.

У всех детей хронический вирусный гепатит, характеризуется снижением ИЛ/СОЭ: на 31,3 % (ХВГВ), 50,7 % (ХВГС); носительство – 7,5 % (HBsAg), 10,4 % (HCV) статистически достоверно ($p < 0,05$). Индекс Кребса (ИК) у данных детей характеризовался снижением: на 16,8 % (ХВГВ), 22,8 % (ХВГС); носительство – 9,9 % (HBsAg), 8,9 % (HCV).

Ядерный индекс эндогенной интоксикации (ЯИЭ), у детей с хроническим вирусным гепатитом был увеличен по сравнению с показателями условно здоровых детей: на 30,0 % (ХВГВ), 25,0 % (ХВГС); носительство – 60,0 % (HBsAg), 15,0 % (HCV). Значения ядерного индекса эндогенной интоксикации в пределах 0,05–0,08 свидетельствует об удовлетворительной эндогенной интоксикации; 0,3–1,0 – о средней степени выраженности и свыше 1,0 – о тяжелой степени интоксикации (Г. А. Даштаянц, 1978).

У детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) ядерный индекс эндогенной интоксикации был выше по сравнению с уровнем условно здоровых детей ($p < 0,05$), что также подтверждает наличие эндогенной интоксикации легкой степени.

Нами выявлено, что несмотря на удовлетворительное самочувствие у детей в фазе ремиссии хронического вирусного гепатита (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), необходим тщательный сбор анамнеза, комплексное клинико-лабораторное обследование, которые позволяют определить особенности течения болезни, тяжесть воспалительного процесса в органах и системах с целью проведения адекватной профилактической терапии. Использование неинвазивных методов

для комплексной оценки общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИ_м, РОН, ИРО, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ), позволит расширить возможности получения информации о характере воспалительного процесса в гепатоцитах печени при хроническом вирусном гепатите (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) у детей. Эффективность клеточного и гуморального звеньев иммунитета при HBV- и HCV-инфекции у детей ограничена, прежде всего, резистентностью вирусных вариантов к нейтрализации антителами, замедленным появлением и качеством вирус-специфических антител, низкой иммуногенностью протеинов (HBsAg, HCV), а также низкими титрами антител. Длительное действие инфекционного антигена на иммунную систему организма является предпосылкой для развития аутоиммунных реакций, осложнений специфического и неспецифического характера, развитие фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Таким образом, комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации у детей с хроническим вирусным гепатите (В, С) в стадия ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV), свидетельствует о наличии неспецифической и специфической инфекционной эндогенной интоксикации. С помощью применения интегральных математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови расширяются возможности получения информации о состоянии общего реактивного потенциала организма, иммунитете, сенсibilизации характере воспалительного процесса при хроническом вирусном гепатите (В, С) стадия ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV).

Обобщение результатов анализа популяционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у детей при хроническом вирусном гепатите В или С позволило выявить дисбаланс иммунной системы – хелперного и супрессорного звеньев иммунитета.

При хроническом вирусном гепатите В стадия ремиссии нами выявлено у всех детей снижение содержания зрелых CD3⁺ Т-лимфоцитов на 21,1 %, CD4⁺

хелперных клеток – 15,2 % цитотоксических CD8+ (супрессоров) – 7,9 %, индекса CD4+/CD8+ на 28,4 % по сравнению с показателями условно здоровых детей.

При хроническом вирусном гепатите С стадия ремиссии нами выявлено у всех детей также снижение содержания CD3+ (общего популяционного маркера Т-лимфоцитов) на 18,6 %, CD4+ Т-лимфоцитов (хелперных клеток) – 12,05 %, цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (супрессоров) – 15,8 %, индекса CD4+/CD8+ – 15,2 % ($p < 0,05$). Наряду с уменьшением CD3+ отмечены изменения их иммунорегуляторных субпопуляций, проявляющиеся снижением Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+).

Изучение иммунограммы у детей при носительстве (HBsAg, HCV) выявило снижение на 17,0% и 15,7 % (CD3+); 7,9 % и 14,8 % (CD4+); 11,7 % и 17,6 % (CD8+); 19,8 % и 18,7 % (индекса CD4+/CD8+). Снижение указанных показателей у детей более выражено при носительстве HCV.

При хроническом вирусном гепатите (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) нарушения Т-клеточного звена иммунитета выражаются изменениями как количественного, так и качественного состава Т-клеток. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови отражает сохраннее существенного снижения содержания Т-лимфоцитов CD4+ на фоне дефицита общего количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), особенно при хроническом вирусном гепатите С и носительстве HCV, то есть при хронической вирусной HBV- и HCV-инфекции CD4+ Т-клеточный пролиферативный ответ на инфекционные агенты является слабым, а цитотоксический ответ Т-лимфоцитов (CD8+) – недостаточный для их элиминации. Наличие гипосупрессорного варианта недостаточности Т-клеточного звена иммунитета у данных детей при суперинфицировании и фоновых заболеваниях способствует прогрессированию вторичной иммунной недостаточности и развитию осложнений специфического и неспецифического характера. Кроме этого недостаток супрессоров (CD8+) усиливает выработку антител и образование иммунных комплексов – создаются условия для развития аутоиммунной патологии.

Нами выявлена также существенная разница в состоянии иммунной системы у данных детей при изучении гуморального звена иммунитета – исследование содержания иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови.

Спектр показателей В-системы иммунитета имеет разнонаправленность. При хроническом вирусном гепатите В в стадии ремиссии выявлено повышение содержания иммуноглобулинов IgA на 11,6 % , IgM – 12,7 %, IgG – 30,6 %; при хроническом вирусном гепатите С на: 16,0 %, 15,9 % и 20,8 % соответственно ($p < 0,05$). При носительстве (HBsAg, HCV) содержание IgA и IgM в периферической крови сохранялось на физиологическом уровне ($p > 0,05$). Однако при носительстве HCV содержание IgM в периферической крови превышало физиологический уровень на 24,5 %, что подтверждает присутствие воспалительного процесса в гепатоцитах ($p < 0,05$). Анализ иммунограммы выявил, что защита организма от инфекционного агента у всех детей, осуществлялась преимущественно иммуноглобулинами G (микроглобулинами), особенно при носительстве (HBsAg, HCV) – содержание IgG превышало физиологический уровень на 34,6 % (HBsAg) и 31,6 % (HCV) статистически достоверно ($p < 0,05$).

В формировании хронического вирусного гепатита В и С у детей большая роль принадлежит также иммуноопосредованным механизмам, в частности, изменениям цитокинового статуса, вызывающие иммунные реакции с преобладанием воспалительного процесса, что позволяет их оценить как «маркеры».

У детей при вирусном гепатите (В, С) наблюдается снижение противовоспалительных интерлейкинов: ИФН- α на 47,8 %, ИФН- γ на 45,9 % (ХВГВ); ИФН- α на 45,7 %, ИФН- γ на 31,9 % (ХВГС) на фоне увеличения содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов в 6,0 раз ИЛ-1 β ; в 4,8 раза – ИЛ-6 (ХВГВ); в 4,0 раза – ИЛ-1 β ; в 3,1 раз – ИЛ-6 (ХВГС) статистически значимо ($p < 0,05$).

При носительстве у детей сохраняется увеличенным содержание в сыворотке крови только провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β в 2,5 раза и ИЛ-6 в

2,3 (HBsAg); ИЛ-1 β в 2,2 раза и ИЛ-6 в 1,9 (HCV), что отражает наличие сниженной противовирусной защиты ($p < 0,05$).

Выявленные изменения в содержании и соотношении про- и противовоспалительных цитокинов и спектре органоспецифических энзимов сыворотке крови детей при вирусных гепатитах (В, С), носительстве (HBsAg, HCV) подтверждает сохранение воспалительного процесса в гепатоцитах в условиях клинической ремиссии.

Поэтому объективная оценка клинико-лабораторных параметров у всех детей при хроническом вирусном гепатите В или С стадия ремиссии и носительстве HBsAg и HCV позволила выявить наличие воспалительного процесса в гепатоцитах минимальной активности в сочетании со вторичным иммунодефицитом, что требует мониторинга и проведения профилактической терапии в амбулаторных условиях.

Так как по современным представлениям основной целью терапии хронических вирусных гепатитов является прекращение вирусной репликации, что приводит к снижению активности специфического воспалительного процесса. Использование нами препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b и индуктора эндогенного интерферона в лечении хронических вирусных гепатитов в амбулаторных условиях позволило, как бы приостановить патологический процесс в гепатоцитах и улучшить прогноз в результате прямого противовирусного, иммуномодулирующего и антифибротического действия препарата.

Выбор режима противовирусной терапии осуществляется индивидуально. Дозы препаратов интерферонов рассчитываются на площадь поверхности тела по формуле Дюбуа и Дюбуа:

$$\text{ППТ} = 0.007184 \times \text{Рост}^{0.725} \times \text{Вес}^{0.425} = \frac{h=0.725 * m=0.425}{139,2}$$

Основным критерием оценки эффективности противовирусной терапии является устойчивый вирусологический ответ (УВО – сохранение отрицательной

РНК вируса гепатита С в сыворотке на 4 – 12-й неделе лечения) в течении 24 недель после завершения противовирусной терапии.

Нами при хроническом вирусном гепатите (В, С) у 12 (8,3 %) детей, имеющих хронический вирусный гепатит В возраст $11,5 \pm 5,7$ лет (7 детей), ДНК $1,15 \times 10^6 \pm 567,67$ МЕ/мл; а также увеличение трансаминаз в 4,1 раза (АлАТ – $2,83 \pm 0,7$) и в 3,1 раза (АсАТ – $2,1 \pm 0,4$), коэффициент де Ритиса ($0,74 \pm 0,4$); хронический вирусный гепатит С возраст $12,2 \pm 4,5$ лет (5 детей), РНК – $1,3 \times 10^6 \pm 714,35$ МЕ/мл; в 3,7 раза (АлАТ – $2,5 \pm 0,2$), 3,4 раза (АсАТ – $2,3 \pm 0,6$), коэффициент де Ритиса ($0,92 \pm 0,3$), проведено амбулаторное лечение рекомбинантным интерфероном альфа-2b в качестве монотерапии по схеме: подкожно по 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Длительность терапии у всех детей составила 12 месяцев.

При хроническом вирусном гепатите (В, С) у 32 (24,2 %) детей проведено амбулаторно лечение рекомбинантным интерфероном альфа-2b в виде ректальных суппозиторий, из них 20 (13,8 %) детей с ХВГВ возраст $5,5 \pm 1,9$ лет, имеющих до начала терапии: ДНК – $1,35 \times 10^5 \pm 272,53$ МЕ/мл; 12 (9,0 %) с ХВГС возраст $5,4 \pm 1,5$ лет, РНК – $1,16 \times 10^5 \pm 214,36$ МЕ/мл. Кроме этого, отмечалось увеличение трансаминаз в 3,1 раза (АлАТ – $2,10 \pm 0,08$ ммоль/л) и 2,7 раза (АсАТ – $1,29 \pm 0,05$) при ХВГВ и 2,8 раза (АлАТ – $1,90 \pm 0,02$) и 2,4 раза (АсАТ – $1,61 \pm 0,03$) при ХВГС по сравнению с показателями условно здоровых детей. Коэффициент де Ритиса при ХВГВ составил $0,61 \pm 0,04$, при ХВГС – $0,84 \pm 0,06$ усл. ед.

У детей старше 7 лет при хроническом вирусном гепатите (В, С) использовался индуктор эндогенного интерферона (тилорон) в сочетании с базисной терапией. При хроническом вирусном гепатите В у 58 (43,9 %) детей (возраст $15,6 \pm 4,3$ лет) до начала лечения ДНК составило $1,57 \times 10^4 \pm 435,84$ МЕ/мл; при хроническом вирусном гепатите С у 42 (31,8 %) детей (возраст $16,6 \pm 1,8$ лет), РНК – $1,93 \times 10^4 \pm 397,51$ МЕ/мл. Органоспецифические ферменты также были увеличены: в 2,5 раза – АлАТ ($1,70 \pm 0,63$ ммоль/л) и 1,9 раза – АсАТ ($1,17 \pm 0,31$) при ХВГВ; в 2,5 раза – АлАТ ($1,67 \pm 0,47$) и 1,4 раза – АсАТ ($0,94 \pm$

0,17) при ХВГС по сравнению с показателями условно здоровых детей (0,1–0,68 ммоль/л). Лечение осуществлялось индуктором эндогенного интерферона (тилорон) по схеме: в 1-й и 2-й день по 1 таблетке (0,06 г.) 2 раза в сутки, затем по 1-й таблетке через 48 часов. Курсовая доза – 600–720 мг.

При использовании противовирусной терапии у детей при хроническом вирусном гепатите В наблюдался: быстрый вирусологический ответ у 15 (10,42 %) детей, из них получавших подкожно – 0,69 %, в виде ректальных суппозиторий – 2,77 % и в таблетированной форме – 6,94 %; ранний вирусологический ответ – у 28 (19,44 %) детей (подкожно – 2,77 %, в виде ректальных суппозиторий – 6,94 %, в таблетированной форме – 9,72 %); устойчивый вирусологический ответ – у 29 (20,13 %) детей (подкожно – 1,39 %, в виде ректальных суппозиторий – 3,47 %, в таблетированной форме – 15,27 %); медленный вирусологический ответ при использовании таблетированной формы у 6,94 % детей; отсутствие устойчивого ответа на лечение у 3 (2,08 %) детей (в виде ректальных суппозиторий – 0,69 %, в таблетированной форме – 1,39 %).

При использовании противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С наблюдался: быстрый вирусологический ответ у 14 (9,72 %) детей, из них получавших подкожно – 0,69 %, в виде ректальных суппозиторий – 3,47 % и в таблетированной форме – 5,56 %; ранний вирусологический ответ – у 18 (12,50 %) детей (подкожно – 1,38 %, в виде ректальных суппозиторий – 4,16 %, в таблетированной форме – 6,94 %); устойчивый вирусологический ответ – у 17 (11,81 %) детей (подкожно – 1,39 %, в виде ректальных суппозиторий – 0,69 %, в таблетированной форме – 9,72 %); медленный вирусологический ответ при использовании таблетированной формы у 6,25 % детей; отсутствие устойчивого ответа на лечение у 1 (0,69 %) ребенка при использовании индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме.

Следовательно, противовирусную терапию у всех детей следует оценить, как эффективную, так как достигнут устойчивый вирусологический ответ у 96,47 % детей (ХВГВ) и 98,31 % (ХВГС). Всем детям специфическая противовирусная терапия проводилась в сочетании с базисной.

На фоне проводимой противовирусной терапии (подкожно) у 12 детей выявлено уменьшение уровня вирусной нагрузки в 105 раз (ХВГВ) и 110 (ХВГС); в виде ректальных суппозиториев в 100 (ХВГВ) и в 72 (ХВГС); в таблетированной форме в 83 (ХВГВ) и 100 (ХВГС) с прекращением репликации вируса спустя 24 недели после окончания лечения, то есть снижение вирусной нагрузки на $2 \log_{10}$ ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалось снижение исходного уровня показателей органоспецифических ферментов: АлАТ на 53,0 %, АсАТ – 44,7 %, ГлДГ – 32,2 %, ЛДГ – 28,9 % (ХВГВ); на 34,9 %, 52,5 %, 37,0 %, 32,3 % (ХВГС) соответственно ($p < 0,05$).

Использование рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиториев у 32 детей также способствовала снижению: АлАТ на 42,2 %, АсАТ – 24,9 % (ХВГВ), АлАТ – 48,4 %, АсАТ – 50,9 % (ХВГС); индуктора эндогенного интерферона в таблетированной форме (58 детей) – АлАТ на 55,5 % и АсАТ – 37,7 % (ХВГВ), АлАТ на 50,3 % и АсАТ – 16,0 % (ХВГС) на фоне нормальных показателей ГлДГ и ЛДГ ($p < 0,05$).

Таким образом, своевременная диагностика и адекватность патогенетической терапии с использованием противовирусной терапии (подкожно, в виде ректальных суппозиториев, индуктора эндогенного интерферона) хронических вирусных гепатитов В и С у детей способствуют достижению длительной ремиссии воспалительного процесса в гепатоцитах. Основными критериями оценки эффективности противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов у детей являются: биохимический ответ – нормализация органоспецифических ферментов; вирусологический ответ. Особенностью вирусов гепатита В и С является их сохранение в гепатоцитах длительное время, короткие курсы противовирусной терапии редко завершаются формированием стойкого ответа. Для достижения конечной цели необходима элиминация вируса, сероконверсии HBsAg в anti-HBs > 10 МЕ/мл, HBeAg в anti-HBe, присутствие специфических антител. Наличие у всех детей устойчивого вирусологического ответа является показателем оценки эффективности противовирусной терапии (подкожно, в виде ректальных суппозиториев, в

таблетированной форме). Однако, необходимо длительное наблюдение – с определением ПЦР ДНК или РНК вируса через 6 месяцев после окончания противовирусной терапии, затем – ежегодно, а также УЗИ – один раз в год. Схемы лечения с использованием отечественных препаратов, включающих ректальные формы введения интерферона, по эффективности и безопасности не уступают зарубежным аналогам (уступая только по стоимости курса лечения).

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной задачи современной педиатрии. Объективная оценка клинико-лабораторных параметров у всех детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) позволила выявить наличие воспалительного процесса в печени минимальной активности в сочетании с вторичным иммунодефицитом, что требует мониторинга и проведения профилактической терапии в амбулаторных условиях.

1. Ретроспективный анализ клинико-лабораторных параметров острых вирусных гепатитов (В, С) установил идентичность клинических проявлений болезни: безжелтушный вариант острого вирусного гепатита В наблюдается в 40,1 %, острого вирусного гепатита С – в 100 % случаев. За период 2010–2020 гг. доля вирусного гепатита С у детей возросла с 25,0 % до 51,0 %, а доля вирусного гепатита В снизилась с 57,0 % до 44,0 %, но проявлялась преимущественно среднетяжелыми и тяжелыми формами, при наличии фульминантных форм – с летальным исходом в 0,5 % случаев.

2. Патогенетическими особенностями хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей являются: а) со стороны матери – передача вируса от матери ребенку – 45,8 % (ХВГВ), 18,8 % (ХВГС); инфицированность в III триместре беременности (18,8 % и 6,7 % соответственно); б) со стороны ребенка – недоношенность (23,2 %), затяжная гипербилирубинемия и отсутствие вакцинации против гепатита В (100,0 %). Перинатальная HBV- и HCV-инфекция у детей протекает преимущественно персистентно с маловыраженными клиническими проявлениями и характеризуется в последующем формированием первичного хронического вирусного гепатита.

3. Установлена прогностическая значимость показателей, а именно:

3.1. общего реактивного потенциала организма – повышение уровня КФП на 52,84 %, ИЛП – на 18,3 %, АНО – на 28,4 % при ХВГВ и на 109,0 %, 59,6 %,

54,0 % при ХВГС; 20,7 %, 15,3 %, 24,7 % при HBsAg и на 24,6 %, 11,0 %, 8,9 % при HCV по сравнению с физиологическим уровнем ($p < 0,05$).

3.2. иммунофенотипирование лимфоцитов отражает слабый Т-клеточный (CD4+) пролиферативный ответ на фоне недостаточности цитотоксического ответа Т-лимфоцитов (CD8+). Спектр показателей В-системы иммунитета имеет разнонаправленность: повышение уровня IgA – на 11,6 %, IgM – на 12,7 %, IgG – на 30,6 % при ХВГВ и на 16,0 %, 15,9 % и 20,8 % при ХВГС, и содержание IgM – на 24,5 % при носительстве HCV, что отражает присутствие воспалительного процесса в печени, особенно при ХВГС и носительстве HCV ($p < 0,05$).

3.3. снижение уровней противовоспалительных интерлейкинов: ИФН- α на 47,8 %, ИФН- γ – 45,9 % при ХВГВ; ИФН- α – 45,7 %, ИФН- γ – 31,9 % при ХВГС на фоне увеличения провоспалительных интерлейкинов: в 6,0 раз – ИЛ-1 β , 4,8 раз – ИЛ-6 (ХВГВ) и в 4,0 раза – ИЛ-1 β , в 3,1 раза – ИЛ-6 (ХВГС). При носительстве сохраняется увеличенным содержание только провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β в 2,5 раза и ИЛ-6 в 2,3 (HBsAg); ИЛ-1 β в 2,2 раза и ИЛ-6 в 1,9 раз (HCV), что отражает наличие сниженной противовирусной защиты ($p < 0,05$).

3.4. нарушения в содержании и соотношении про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей при вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) подтверждает сохранение воспалительного процесса в печени в условиях клинической ремиссии.

4. Применение моделей прогнозирования с использованием ROC-анализа и построение ROC-кривых показало их высокую информативность при прогнозировании развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии у детей: при значении индекса Кребса ниже 0,9 в 76 % случаев у детей с ХВГВ (Se 76 %, Sp 72 %) и ниже 0,85 в 78 % случаев у детей с ХВГС (Se 78 %, Sp 79 %) существует риск развития эндогенной интоксикации.

5. Использование рекомбинантного интерферона альфа-2b (подкожно и в виде ректальных суппозиторий) и индуктора эндогенного интерферона (тилорон) на этапе реабилитации при хронических вирусных гепатитах (В, С) у

детей способствует достижению длительной ремиссии воспалительного процесса в печени, что подтверждается нормализацией органоспецифических энзимов (АлАТ, АсАТ, коэффициента де Ритиса, ГлДГ, ЛДГ), а также устойчивым вирусологическим ответом спустя 24 недели после окончания лечения у 31,96 % детей и снижением уровня вирусной нагрузки на $2 \log_{10}$ у всех 100 % детей ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью ранней дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) для предупреждения неблагоприятных исходов болезни следует выявлять наличие различных факторов в этиопатогенезе заболевания: а) со стороны матери – передача вируса от матери ребенку, инфицированность в III триместре беременности; б) со стороны ребенка – недоношенность, затяжная гипербилирубинемия, отсутствие вакцинации против гепатита В (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Алгоритм дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С) и носительства (HBsAg, HCV) у детей

2. Для своевременной диагностики, профилактики развития обострения, рецидива и неблагоприятного исхода болезни у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) рекомендуется проводить оценку следующих показателей: спектр органоспецифических энзимов (АлАТ, АсАТ, коэфициента де Ритиса, ГлДГ, ЛДГ), данные иммунологического мониторинга (Т- (CD3+, CD4+ и CD8+) и В-системы (IgA, IgM, IgG)), состояние общего реактивного потенциала по данным расширенной гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), степень эндотоксикоза (ЛИИ, ИЛГ, ЯИЭ).

3. В комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при хроническом вирусном гепатите (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) у детей целесообразно использование разработанного алгоритма наблюдения с определением показателей расширенной гемограммы:

$$\text{КФП} = \frac{(\text{пал.} + \text{сег.} + \text{мон.})}{\text{лейкоциты}} \times 100; \quad \text{ИЛП} = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{лейкоциты} - 0} \times 100$$

$$\text{АНО} = \frac{\text{базофилы} + \text{эозинофилы}}{\text{лейкоциты}} \times 100$$

4. С целью прогнозирования развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) у детей, рекомендуется использование в работе практических врачей алгоритма дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С) и носительства (HBsAg, HCV).

5. При хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии рекомендуется применение рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий (для детей младше 7 лет) в дозировке 3 млн МЕ на 1 м² площади поверхности тела – 3 раза в неделю в течение 12 месяцев; индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме (для детей старше 7-ми лет) по схеме: 1-й и 2-й день по 1 таблетке (0,06 г.) 2 раза в сутки, затем по 1-й таблетке через 48 часов (курсовая доза 600–720 мг.), что способствует достижению длительной ремиссии воспалительного процесса в печени. Основными критериями оценки эффективности противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов (В, С) в фазе ремиссии у детей

являются: биохимический ответ – нормализация органоспецифических энзимов; устойчивый вирусологический ответ – отсутствие вируса через 24 недели после окончания лечения, снижение уровня вирусной нагрузки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Внедрение разработанной методики в практику учреждений здравоохранения позволит достичь длительной ремиссии воспалительного процесса в гепатоцитах при хронических вирусных гепатитах (В, С) в стадии ремиссии путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий. Оптимизация лечебной тактики ведения детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) является предметом дальнейших исследований.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АНО – аллергическая настроенность организма
- ИК – индекс Кребса
- ИЛГ – индекс лимфоцитарно-гранулоцитарный
- ИЛП – иммуно-лимфоцитарный потенциал
- ИЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ
- ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови
- ИРО – индекс резистентности организма
- ИРОм – индекс резистентности организма модифицированный
- ИЭИ – индексы эндогенной интоксикации
- КФП – клеточно-фагоцитарный показатель
- ЛГИ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс
- ЛИИм – лейкоцитарный индекс интоксикации модифицированный
- НЭК – нагрузочно-эритроцитарный коэффициент
- ОВГВ – острый вирусный гепатит В
- ОВГС – острый вирусный гепатит С
- РОН - реактивный ответ нейтрофилов
- ХВГВ – хронический вирусный гепатит В
- ХВГС – хронический вирусный гепатит С
- ЯИЭ – ядерный индекс эндогенной интоксикации
- CD3+ - поверхностный маркёр, специфичный для субпопуляции Т-лимфоцитов
- CD4+ - вид лимфоцитов (белых кровяных телец), клетки-«помощники»
- CD8+ - Т-лимфоциты, обладающие высокой цитотоксической активностью
- НВеАg – маркер вирусного гепатита В
- НВsАg – поверхностный антиген вируса гепатита В
- НВV – вирус гепатита В
- НСV – вирус гепатита С
- Ig А – сывороточные иммуноглобулины А
- Ig М – сывороточные иммуноглобулины М
- Ig G – сывороточные иммуноглобулины G

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманов, К. Б. Желтухи новорожденных [Текст]: учебное пособие / К. Б. Абдрахманов, Н. И. Герасименко. – Актобе, 2012. – 78 с.
2. Абдужалилова, Н. З. Морфофункциональные изменения в нейтрофилах периферической крови при вирусном гепатите "В" у детей [Текст] / Н. З. Абдужалилова // Теория и практика современной науки. – 2017. – № 8 (26). – С. 293–296.
3. Абдурахманов, Д. Т. Резистентность вируса гепатита В к противовирусной терапии: диагностика, профилактика и лечение [Текст] / Д. Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. – 2009. – № 1. – С. 25–30.
4. Аверьянова, Н. И. Связь конъюгационных гипербилирубинемий новорожденных с факторами перинатального риска [Текст] / Н. И. Аверьянова, И. А. Мехрякова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 9.
5. Асильбекова, М. А. Роль доплерографического исследования сосудов печени и селезенки у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В [Текст] / М. А. Асильбекова, Ф. И. Иноятова, Н. Б. Мухамедов // Новые технологии диагностики, лечения и реабилитации больных с терапевтическими заболеваниями : республиканская научно-практическая конференция. – Ташкент, 2012.
6. Аутоиммунные нарушения у детей с хроническим вирусным гепатитом С: этиопатогенетические аспекты [Текст] / А. Н. Лаврова [и др.] // Педиатрия. – 2019. – Т. 94, № 6. – С. 23–28.
7. Ахмедова, Д. И. Клинико-диагностические особенности основных синдромов у детей при внутриутробном инфицировании TORCH [Текст] / Д. И. Ахмедова, Т. О. Даминов, Ш. А. Агзамова // Детские инфекции. – 2009. – № 1. – С. 29–31.
8. Бакулин, И. Г. Противовирусная терапия хронического гепатита В: состояние проблемы, алгоритмы лечения [Текст] / И. Г. Бакулин // Современные медицинские технологии. – 2010. – № 4. – С. 76–79.

9. Баликин, В. Ф. Влияние интерферонотерапии на показатели вирусной нагрузки и иммунного статуса при хронических гепатитах В и С у детей [Текст] / В. Ф. Баликин, Е. Е. Орехова // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 17–23.

10. Баликин, В. Ф. Клинико-патогенетическое значение гормонального, иммунного статуса и вирусной нагрузки при хронических гепатитах С и В у детей [Текст] / В. Ф. Баликин, Е. Е. Орехова // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, прил. 1 (Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням). – С. 34.

11. Баликин, В. Ф. Клинико-патогенетическое значение показателей иммунного статуса и вирусной нагрузки при хронических гепатитах В и С у детей [Текст] / В. Ф. Баликин, Е. Е. Орехова // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 11–14.

12. Баликин, В.Ф. Клиническое значение вирусной нагрузки, показателей иммунного и гормонального статуса в течении хронических гепатитов С и В у детей [Текст] / В. Ф. Баликин, Е. Е. Орехова // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, прил. 1 (Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням). – С. 41.

13. Баликин, В. Ф. Клиническое значение определения вирусной нагрузки при хронических гепатитах В и С у детей [Текст] / В. Ф. Баликин, Е. Е. Орехова // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 20–24.

14. Бацких, С. Н. Новые возможности, проблемы и перспективы противовирусной терапии хронического гепатита С [Текст] / С. Н. Бацких // Инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 42–46.

15. Белопольская, М.А. Беременность и вирусный гепатит В [Текст] / М. А. Белопольская // Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 465–475.

16. Беляева, Н. М. Комбинированная терапия гепатита С рибавирином и альфа-интерфероном : пособие для врачей [Текст] Н. М. Беляева, М. Х. Турьянов, Э. З. Рабинович. – Москва : Б.и., 2002. – 20 с.

17. Беременность и заболевания печени (I сообщение) лекция для врачей [Текст] / Э. Б. Яковлева [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т. 16, №4. – С.94–100.
18. Биохимические показатели печени при различных формах гепатита у детей [Текст] / Р. М. Тойчуев [и др.] // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2013. – № 4. – С. 35–38.
19. Блохина, Н. П. Лечение гепатита С пегелированными интерферонами в комбинации с рибавирином [Текст] / Н. П. Блохина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 20–25.
20. Булыгин, В. Г. Липидный состав в гепатоцитах и лимфоцитах у детей в зависимости от стадии хронизации гепатита С [Текст] / В. Г. Булыгин// Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 3 (46). – С. 14–15.
21. Булыгин, В. Г. Метаболические и кариометрические параметры ткани печени у детей при хроническом вирусном гепатите В [Текст] / В. Г. Булыгин, Г. В. Булыгин, А. С. Пуликов // Internationaljournalofappliedandfundamentalresearch. – 2015. – № 6. – С. 432–435.
22. Булыгин, В. Г. Особенности метаболизма в клетках печени у детей в зависимости от стадии хронизации вирусного гепатита В [Текст] / В. Г. Булыгин, Г. В. Булыгин // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 3 (43). – С. 21–23.
23. Бугаёва, Т. Э. Оценка опыта применения импульсной магнитотерапии и гепатопротекторов при хронических гепатитах у детей [Текст] / Т. Э. Бугаёва, Р. Г. Катаргина, Е. В. Колесник // Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: сборник научных трудов (в рамках Национального года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями). – Хабаровск, 2015. – С. 88–89.
24. Быстрова, Т. Н. Генотипическая структура и уровень вирусной нагрузки у больных с различными вариантами гепатита С-инфекции [Текст] / Т. Н. Быстрова, Ю. В. Михайлова // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. Серия: Микробиология и эпидемиология. – 2012. – № 3. – С. 25–29.

25. Быханова, Е. А. Перинатальный вирусный гепатит С у детей [Текст] / Е. А. Быханова, Л. М. Илунина // Молодежный инновационный вестник. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 88–89.
26. Взаимосвязь вирусной нагрузки, показателей иммунного статуса и основных метаболических синдромов при хронических гепатитах С и В у детей и подростков в оценке течения болезни [Текст] / В. Ф. Баликин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, прил. 1 (Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням). – С. 33.
27. Взаимосвязь степени нарушения функции печени и данных фиброэластометрии при хроническом гепатите С у детей [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 3–4. – С. М4–М5.
28. Вирусная нагрузка и иммунный статус при хронических вирусных гепатитах С и В у детей и подростков [Текст] / В. Ф. Баликин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 49–50.
29. Влияние некоторых факторов на формирование течения хронического гепатита в у детей в семейных случаях [Текст] / Ф. И. Иноятова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 151–152.
30. Влияние хронических активных герпес-вирусных инфекций на течение хронического гепатита С у детей и коррекция нарушений урсодезоксихолевой кислотой (урсосаном) [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Научно практический журнал гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 4 (Материалы 9-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии). – М.6.
31. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброзирования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей [Текст] / А. Н. Сурков [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 2. – Р. 28–31.
32. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» [Текст] / С. Н. Бацких [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – № 11. – С. 1–7.

33. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами [Текст] / Г. М. Дворяковская [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 2. – С.31–38.
34. Волынец, Г. В. Повышение эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) [Текст] / Г. В. Волынец, А. С. Потапов, Н. Л. Пахомовская // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 6. – С. 9–14.
35. Волынец, Г. В. Хронический вирусный гепатит С у детей: проблемы и перспективы (обзор литературы) [Текст] / Г. В. Волынец, А. С. Потапов, Т. А. Скворцова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – №11–12. – С.46–53.
36. Воробьев, А. А. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов [Текст] / А. А. Воробьев, А. С. Быкова, А. В. Караулова. – Москва : Практическая медицина, 2006. – 288 с.
37. Гепатит С при инфицировании рекомбинантной формой вируса RF_2k/1b: течение и терапия [Текст] / Л. И. Николаева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С. 9–15.
38. Геппе, Н. А. Поражение гепато-билиарной системы у новорожденных при внутриутробных инфекциях [Текст] / Н. А. Геппе, О. С. Нестеренко, И. Н. Волощук // Детский доктор. – 1999. – Декабрь. – С. 30–33.
39. Германова, О. Н. Комплексная терапия хронического вирусного гепатита С у детей [Текст] / О. Н. Германова // Вестник научных конференций. – 2017. – № 10–3 (26). – С. 44–46.
40. Гетерогенность течения вирусного гепатита А у детей при разных типах эпидемических вспышек заболеваемости [Текст] / Е. А. Мелихова [и др.] // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : XII областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области»: межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2016. – С. 200–202.

41. Гользанд, И. В. Хронический гепатит у детей [Текст] / И. В. Гользанд, Г. С. Благословенский. – Ленинград : Медицина, 1978. – 184 с.
42. Гользанд, И. В. Хронический гепатит у детей [Текст] / И. В. Гользанд, Г. С. Благословенский. – Москва : Медицина, 1978. – 180 с.
43. Горячева, Л. Г. Диагностика и лечение вирусных гепатитов В и С у детей раннего возраста [Текст] / Л. Г. Горячева, И. В. Шилова // Врач. – 2006. – № 8. – С. 32–35.
44. Горячева, Л. Г. Перинатальный вирусный гепатит С и возможности его лечения [Текст] / Л. Г. Горячева, Н. В. Рогозина, В. А. Мамаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т.18, №3.– С.4–8.
45. Грешнякова, В. А. Влияние полиморфизма *il28b* на реализацию перинатального контакта и формирование хронического гепатита С у детей[Текст] / В. А. Грешнякова, Л. Г. Горячева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 72–75.
46. Гриноу, А. Врождённые, перинатальные и неонатальные инфекции [Текст] / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. – Москва : Медицина, 2000. – 288 с.
47. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции у новорожденных детей [Текст] / Б. Т. Тусупкалиев [и др.] // Батыс Қазақстан медицина журналы. – 2012. – № 1 (33). – С. 153–154.
48. Диагностика и лечение хронического гепатита С у детей и подростков [Текст] : пособие для врачей / под ред. акад. РАН А. А. Баранова. – Москва: ПедиатрЪ, 2014. – 51 с.
49. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей [Текст] : научно-практическая программа для врачей / рук. программы акад. А. А. Баранов. – Москва, 2002. – 61 с.
50. Динамика заболеваемости HCV-инфекции у детей в Республике Татарстан [Текст] / Г. Ф. Леонова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник тезисов докладов Всероссийской научно-практ. конференции с международным участием. – Казань, 2014. – С. 49–50.

51. Динамика первичной заболеваемости хроническими вирусными гепатитами детского населения в Российской Федерации [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация детей с ограниченными возможностями. – 2011. – №3–4. – С.30–48.

52. Дмитриева, Т. Г. Вирусные гепатиты у детей с онкогематологическими заболеваниями в Якутии [Текст] / Т. Г. Дмитриева, Е. Ф. Аргунова // Якутский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 39–41.

53. Дмитриева, Т. Г. Критерии диагностики вирусных гепатитов у детей [Текст] / Т. Г. Дмитриева // Актуальные педиатрии и детской хирургии : материалы Республиканской научно-практической конференции. – Якутск, 2010. – С. 196–217.

54. Дмитриева, Т. Г. Основные принципы формирования республиканской программы «Хронические вирусные гепатиты у детей и подростков» [Текст] / Т. Г. Дмитриева, Н. В. Саввина // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2011. – №1(56). – С. 22–24.

55. Дмитриева, Т. Г. Оценка качества жизни детей с хроническими гепатитами г. Якутска РС (Я) [Текст] / Т. Г. Дмитриева // Актуальные вопросы гастроэнтерологии и неонатологии : материалы Республиканской научно-практической конференции. – Якутск, 2011. – С. 39–44.

56. Дмитриева, Т. Г. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В у детей [Текст] /Т. Г. Дмитриева, С. Л. Александрова // Мат-лы II съезда педиатров Дальнего Востока. – Хабаровск, 2012. – С. 56–58.

57. Дмитриева, Т. Г. Распространенность хронических вирусных гепатитов у детей в РС (Я) [Текст] / Т. Г. Дмитриева // Актуальные педиатрии и детской хирургии : материалы Республиканской научно-практической конференции. – Якутск, 2010. – С. 12–19.

58. Дмитриева, Т. Г. Рациональная структура оказания медицинской помощи детям с вирусными гепатитами [Текст] /Т. Г. Дмитриева, Н. В. Саввина, Н. А. Слепцова // Сборник статей I педиатрического форума «Инновационные

технологии в педиатрии: достижения и перспективы». – Якутск, 2011. – С. 121–125.

59. Дмитриева, Т. Г. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика типичных форм вирусного гепатита С и В у детей [Текст] / Т. Г. Дмитриева, Н. В. Савина // Доктор.ru. – 2010. – № 1 (52). – С. 38–40.

60. Дмитриева, Т. Г. Стандарты оказания медицинской помощи детям с хроническими вирусными гепатитами [Текст] / Т. Г. Дмитриева // Актуальные вопросы гастроэнтерологии и неонатологии : материалы Республиканской научно-практической конференции. – Якутск, 2011. – С. 8–14.

61. Дмитриева, Т. Г. Хронические микст-гепатиты у детей и подростков в республике Саха (Якутия) [Текст] / Т. Г. Дмитриева // Инфекционные болезни. – 2014. – Т.12, №2. – С. 90–94.

62. Дмитриева, Т. Г. Эффективность различных схем противовирусной терапии ХВГ у детей [Текст] / Т. Г. Дмитриева // Актуальные педиатрии и детской хирургии : материалы Республиканской научно-практической конференции. – Якутск, 2010. – С. 19–25.

63. Ершова, О. Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С. Активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.30 / Ершова Ольга Николаевна. – Москва, 2006. – 39 с.

64. Ёдгорова, М. Д. Особенности формирования специфического иммунитета у детей с гипотрофией на вакцинацию против гепатита В [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ёдгорова Майрамби Джумахоновна ; Таджикский гос. медицинский университет им. Абуали ибн Сино. – Душанбе, 2008. – 27 с.

65. Жаниязова, Б. С. Фиброз печени – критерий лечения противовирусными препаратами у детей с ХВГ [Текст] / Б. С. Жаниязова, Г. Д. Жумагалиева, М. С. Курмангазин // Западно-Казахстанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 154–155.

66. Желудкова, О. Г. Современные аспекты хронического гепатита С у детей [Текст] / О. Г. Желудкова // Гепатологический форум. – 2011. – № 3. – С. 14–21.

67. Жумагалиева, Г. Д. Цирроз печени цитомегаловирусной этиологии [Текст] / Г. Д. Жумагалиева, Т. Т. Сапаров, Б. П. Уралбаева // Клиническая медицина Казахстана. – 2012. – № 3. – С. 27–28.

68. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами детского населения в Российской Федерации за период 2003–2011 гг. [Текст] : медико-статистический обзор / А. А. Баранов [и др.] ; Федеральное гос. бюджетное учреждение "Науч. центр здоровья детей" Российской акад. мед. наук, Союз педиатров России, Науч.-практ. центр детской гепатологии М-ва здравоохранения Российской Федерации. – Москва : [б. и.], 2013. – 46 с.

69. Значение плазмцитоподобных дендритных клеток в патогенезе и интерферонообразовании при ХГС у детей и взрослых [Текст] / А. Р. Рейзис [и др.] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2012. – Т. XXII, № 2 (приложение № 39 Материалы семнадцатого Российского конгресса «Гепатология сегодня», 19–21 марта 2012, г. Москва). – С. 23.

70. Иванова, Н. А. Иммунный статус у детей [Текст] / Н. А. Иванова // РМЖ. – 2012. – № 1. – С. 25–32.

71. Иммунные механизмы патологии у детей [Текст] / И. А. Тузанкина [и др.]. – Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2013. – 208 с.

72. Иноятова, Ф. И. Дифференциально-диагностические информативные критерии хронического вирусного гепатита D у детей [Текст] / Ф. И. Иноятова, Ш. У. Абдумаджидова // Врачебное дело. – 2004. – № 8. – С. 27–30.

73. Иноятова, Ф. И. Информативность доплерографических исследований при хроническом гепатите В у детей [Текст] / Ф. И. Иноятова, Г. А. Юсупалиева, Г. З. Иногамова // Детские инфекции. – 2015. – № 3. – С. 60–64.

74. Иноятова, Ф. И. Хронический вирусный гепатит С у детей [Текст] / Ф. И. Иноятова ; под ред. О. С. Махмудова. – Ташкент : Шарк, 2009. – 415 с.

75. Интерферонотерапия хронического вирусного гепатита С у детей [Текст] / А. С. Потапов [и др.] // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 67–71.
76. Интерферонотерапия при хронических гепатитах В и С у детей [Текст] / Ф. С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – С. 40–44.
77. Исаков, В. А. Маркеры эффективности терапии хронического гепатита В: вчера, сегодня, завтра [Текст] / В. А. Исаков // Клиническая гастроэнтерологии и гепатология. – 2009. – Т. 2, № 5. – С. 335–338.
78. Исследование значимости обнаружения нуклеокапсидного антигена вируса гепатита С у детей с хроническим гепатитом С [Текст] / Е. А. Лейбман [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – № 4. – С. 17–21.
79. К вопросу реабилитации больных хроническим гепатитом при перинатальной ВИЧ-инфекции у детей [Текст] / Р. Х. Бегайдарова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 41–42.
80. Каганов, Б. С. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей [Текст] / Б. С. Каганов, С. В. Готье // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, №5. – С. 13–18.
81. Калинина, О. В. Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита С RF1_ 2k/1b [Текст] / О. В. Калинина // Инфекция и иммунитет. – 2012. – № 2. – С. 677–686.
82. Карнаухова, Н. А. К вопросу о дифференциальном диагнозе гепатомегалии и спленомегалии у детей [Текст] / Е. В. Лучшева, М. М. Котович, Н. А. Карнаухова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 2. – С. 42–47.
83. Карнаухова, Н. А. К проблеме перинатальной инфекции вируса гепатита С в Республике Хакасия [Текст] / Н. А. Карнаухова, М. М. Котович // Материалы 9 Конгресса педиатров – инфекционистов России с зарубежным участием. – Москва, 2010. – С. 45–46.
84. Карнаухова, Н. А. Особенности перинатальной инфекции вируса гепатита С в Республике Хакасия [Текст] / Н. А. Карнаухова // Актуальные проблемы медицины : материалы 14-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию Хакасской

республиканской больницы имени Г. Я. Ремишевской. – Абакан, 2011. – С.395–396.

85. Кириличев, О. К. Критерии степени тяжести печеночной недостаточности у новорожденных [Текст] / О. К. Кириличев // Педиатрия. – 2008. – №3. – С. 57–61.

86. Клинико-лабораторные особенности неонатальных гепатитов различной этиологии [Текст] / Н. А. Ефремова [и др.] // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 8–11.

87. Клинико-морфологические варианты дебюта гепатитов при врожденной цитомегаловирусной инфекции и гепатите С [Текст] / Р. А. Ушакова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 28–34.

88. Клинико-цитохимическая характеристика и отдалённые последствия гепатита у детей грудного возраста с активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней хламидийной инфекцией [Текст] / А. М. Ожегов [и др.] // Педиатрия. – 2000. – № 4. – С. 11–15.

89. Ключарева, А. А. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов [Текст] / А. А. Ключарева // Медицинские новости. – 1997. – № 4. – С. 21–26.

90. Количество и функциональные возможности плазмцитоподобных дендритных клеток у здоровых лиц [Текст] / О. Н. Хохлова [и др.] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2012. – Т. XXII, № 5 (приложение № 40 Материалы восемнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели, 8–10 октября 2012, г. Москва). – С. 141.

91. Комарова, Д. В. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени [Текст] / Д. В. Комарова, В. А. Цинзерлинг. – Санкт-Петербург : Сотис, 1999. – 245 с.

92. Крамарев, С. А. Клиническая значимость урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении острых вирусных гепатитов у детей, сопровождающихся синдромом холестаза [Текст] / С. А. Крамарев, И. В. Шпак, А. И. Марков // Здоровье ребенка. – 2015. – № 5 (65). – С. 47–50.

93. Кюрегян, К. К. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов [Текст] / К. К. Кюрегян, М. И. Михайлов. – Москва : Икар, 2013. – 336 с.

94. Леонова, Г. Ф. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С у детей [Текст] / Г. Ф. Леонова // Актуальные проблемы инфекционных болезней у детей на современном этапе : материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова и Году Матери и Отца в Чувашии. – Чебоксары, 2017. – С. 67–78.

95. Леонова, Г. Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С у детей в республике Татарстан [Текст] / Г. Ф. Леонова, В. Г. Шакирова, Л. Ф. Садреева // Тезисы докладов V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2013. – С. 234.

96. Леонова, Г. Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов у детей [Текст] / Г. Ф. Леонова, И. М. Хаертынова, Э. В. Павлова // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2011. – Прил. №37. (Материалы XVI Российского конгресса «Гепатология сегодня»). – С. 102.

97. Леонова, Г. Ф. Клинико-эпидемиологические особенности хронических вирусных гепатитов у детей [Текст] / Г. Ф. Леонова, Н. К. Камалова // Практическая медицина. – 2010. – № 7 (46). – С. 69.

98. Леонова, Г. Ф. Клиническая характеристика хронического гепатита С у детей при естественном течении [Текст] / Г. Ф. Леонова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 757–762.

99. Лечение хронического Эпштейна – Барр вирусного гепатита у детей [Текст] / Г. И. Волкова [и др.] // Детские инфекции. – 2010. – №4. – С. 32–34.

100. Лобзин, Ю. В. Иммуногенетические механизмы персистенции вируса гепатита С при передаче от матери к ребенку (обзор зарубежной литературы) [Текст] / Ю. В. Лобзин, Д. А. Гусев, А. А. Луцкий // Журнал инфектологии. – 2012. – № 4 (3). – С. 16–29.

101. Лобзин, Ю. В. Фармакоэкономические аспекты противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным или пегилированным интерфероном альфа 2Ь в комбинации с рибавирином [Текст] / Ю. В. Лобзин, А. В. Рудакова // Вирусные гепатиты. – 2005. – № 1. – С. 10–16.
102. Локтева, Л. М. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В у часто болеющих детей и её протективный уровень [Текст] / Л. М. Локтева, М. Н. Даминова, О. И. Абдуллаева // Молодежный инновационный вестник. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 101.
103. Лопаткина, Т. Н. Индивидуализированная противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С сегодня [Текст] / Т. Н. Лопаткина // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 4. – С. 15–20.
104. Майер, К. П. Гепатит и последствия гепатита [Текст] / К. П. Майер ; пер. с нем. – Москва, 1999. – 423 с.
105. Малиновская, В. В. Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перенатальной инфекции вирусов гепатита С и В [Текст] / В. В. Малиновская // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 24–29.
106. Малахов, А. Б. Основные направления совершенствования вакцинопрофилактики управляемых инфекций у детей и подростков [Текст] / А. Б. Малахов, С. М. Харит // Педиатрия. – 2010. – № 5 (56). – С. 32–38.
107. Мамаджанова, Г. С. Формирование специфического иммунитета против гепатита «В» у часто болеющих детей [Текст] / Г. С. Мамаджанова // Вестник Авиценны. – 2015. – № 2. – С. 109–112.
108. Мамырбаева, М. А. Геморрагический синдром при фетальных гепатитах [Текст] / М. А. Мамырбаева // Батыс Казахстан медицина журналы. – 2010. – № 1. – С. 54–55.
109. Мамырбаева, М. А. Дифференциально-диагностический алгоритм желтух у новорожденных [Текст] / М. А. Мамырбаева // Материалы международной научно-практической конференции «Новые лечебно-диагностические технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии». – Караганда, 2004. – С. 138–142.

110. Маржохова М. Ю. Оценка степени интоксикации и прогноз по уровню интегрального индекса интоксикации при некоторых инфекционных заболеваниях [Текст] / М. Ю. Маржохова // Архивъ внутренней медицины. – 2016 - № 2 (28) – С. 46–50.

111. Мониторинг ведения детей хроническим гепатитом В и С [Текст] / Г. Ф. Леонова [и др.] // Тезисы докладов II научно-практ. конференции по проблемам инфекционных заболеваний. – Ташкент, 2012. – С. 36–37.

112. Московская, И. А. Болезни печени у детей [Текст] / И. А. Московская ; под ред. М. Я. Студеникина. – Тула, 2007. – 536 с.

113. Недогода, В. В. Фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени [Текст] / В. В. Недогода // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – 2000. – № 6. – С. 3–16.

114. Нежелательные явления противовирусной терапии и их коррекция у детей [Текст] / Г. Ф. Леонова [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 6 (61) – С. 103–105.

115. Никитин, И. Г. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения [Текст] / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 7–11.

116. Николаева, Л. И. Иммуитет при разных формах гепатита С [Электронный ресурс] / Л. И. Николаева, Л. В. Оленина, Е. Ф. Колесанова. – URL: [http // www.hcv. ru/information/inform/immunitet.html](http://www.hcv.ru/information/inform/immunitet.html), свободный (дата обращения: 15.01.2022).

117. Новый прогностический тест эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у взрослых и детей [Текст] / А. Р. Рейзис [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, приложение №1 (Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, 25–27 марта 2013, г. Москва). – С. 338.

118. НС-инфекция у детей и подростков [Текст] / Л. Г. Горячева [и др.]. – Санкт-Петербург : Изд-во Санкт-Петербургской торгово-промышленной палаты, 2002. – 44 с.

119. Обнаружение маркеров внутриутробны инфекций у детей с синдромом Дауна [Текст] / Е. М. Малкова [и др.] // Детские инфекции. – 2007. – № 1. – С. 41–45.

120. Определение степени нарушения функции печени в обмене белков у детей [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2012. – Т.22, №2. – С. 63.

121. Определение степени нарушения функции печени у детей [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, №4. – С.47–51.

122. Опыт применения противовирусной терапии у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С [Текст] / Г. П. Мартынова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – № 4 (12). – С. 46–52.

123. Орехова, Е. Е. Взаимосвязь показателей вирусной нагрузки, степени активности некро-воспалительных изменений и стадии фиброза печени при хронических вирусных гепатитах В, С у детей и подростков [Текст] / Е. Е. Орехова // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области»: матер. 91-й ежегодной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки – 2011». – Иваново, 2011. – С. 112.

124. Орехова, Е. Е. Взаимосвязь показателей иммунитета, гормонального статуса и вирусной нагрузки при хронических гепатитах В и С у детей [Текст] / Е. Е. Орехова // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» : матер. 92-й ежегодной итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки – 2012», посвящ. 110-летию со дня рождения проф. С. Д. Носова. – Иваново, 2012. – С. 231.

125. Орехова, Е. Е. Вирусная нагрузка у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С при различных сроках длительности заболевания [Текст] / Е. Е. Орехова, В. Ф. Баликин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 25–28.

126. Орехова, Е. Е. Динамика виремии и показателей иммунного статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне интерферонотерапии

[Текст] / Е. Е. Орехова // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» : матер. 93-й ежегодной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с международным участием «Неделя науки – 2013», посвящ. 100-летию со дня рождения засл. деят. науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Е. С. Мясоедова. – Иваново, 2013. – С. 64.

127. Орехова, Е. Е. Динамика показателей вирусной нагрузки, иммунного и гормонального статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне интерферонотерапии [Текст] / Е. Е. Орехова, В. Ф. Баликин // Buletin de Perinatologie. – 2013. – Т. 2–3, № 58–59 (Materialele congresului V al Federatiei pediatriilor tarilor CSI si congresului VI al Pediatriilor si neonatologilor din Republica Moldova). – С. 283–284.

128. Орехова, Е. Е. Заболеваемость вирусными гепатитами у детей в пятилетней динамике [Текст] / Е. Е. Орехова // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» : матер. 90-й юбилейной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки – 2010», посвящ. 80-летию Ивановской государственной медицинской академии. – Иваново, 2010. – С. 160.

129. Орехова, Е. Е. Показатели вирусной нагрузки и иммунного статуса при хронических вирусных гепатитах В, С у детей и подростков в зависимости от пола и возраста [Текст] / Е. Е. Орехова // Областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области» : матер. 91-й ежегодной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки – 2011». – Иваново, 2011. – С. 201.

130. Орлова, А. В. Особенности течения хронического вирусного гепатита С у детей с различными механизмами инфицирования [Текст] / А. В. Орлова, З. Ф. Эмирова, И. В. Тезикова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля

"Молодые ученые – развитию Ивановской области". – Иваново, 2017. – С. 329–331.

131. Особенности аутоиммунной реактивности у детей с хроническим вирусным гепатитом С при вертикальной передаче возбудителя [Текст] / Е. А. Галова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 46–50.

132. Особенности микроциркуляции органа зрения у детей и взрослых при хронической HCV-инфекции [Текст] / Г. Ф. Леонова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, Прил. №2. – С. 3.

133. Особенности течения хронического гепатита С у детей [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 3–4. – С. М5–М5а.

134. Особенности течения и эффективность комбинированной противовирусной терапии HCV-инфекции с внепечёчными проявлениями [Текст] / П. Л. Кузнецов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 71–75.

135. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [Текст] / И. Л. Соловьева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 140–146.

136. Острый токсический гепатит при отравлении грибами у ребенка раннего возраста [Текст] / И. В. Садовникова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 5. – С.83–86.

137. Отдаленные результаты терапии интерфероном-альфа при хроническом гепатите С у детей [Текст] / Т. В. Чередниченко [и др.] // Вестник службы крови России. – 2009. – № 4. – С.29–33.

138. Перинатальные вирусные гепатиты В и С у детей [Текст] / Л. М. Илунина [и др.] // Электронно-образовательный Вестник «Здоровье и образование XXI века». – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 15–18.

139. Перинатальные факторы и гипербилирубинемия новорожденных [Текст] / Г. А. Тулегенова [и др.] // ARSMEDICINA. – 2013. – № 17 (62). – С. 47–51.

140. Писарев, А. Г. Ультразвуковая оценка степени фиброзирования печени при хронических вирусных гепатитах у детей [Текст] / А. Г. Писарев // Медицинская визуализация. – 2001. – Спец. вып. – С. 48–53.

141. Побочные эффекты комбинированной терапии хронического гепатита С у детей пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Научно практический журнал гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – №4. – М.7.

142. Повышение эффективности и безопасности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей с помощью ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина – 2. : медико-статистический обзор [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] ; ФГБУ НЦЗД РАМН, Союз педиатров России. – Москва, 2012. – 48 с.

143. Показатели гемодинамики и ремоделирования сердца у детей с хроническими вирусными гепатитами [Текст] / Ф. И. Иноятова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 172–173.

144. Полунина, Т. Е. Вирусные гепатиты у детей [Текст] / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 1217.

145. Портальная гипертензия у детей [Текст] : учебное пособие / Э. М. Колесников [и др.]. – Минск : БГМУ, 2014. – 38с.

146. Предикторы устойчивого вирусологического ответа при лечении хронического гепатита С интерфероном альфа-2a (рофероном) в комбинации с рекомбинантным интерлейкином–2 (ронколейкином) у детей [Текст] / Г. В. Волынец [и др.] // Научно практический журнал гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 4. – М. 7.

147. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина) в комплексной терапии хронического гепатита С у детей [Текст] / Г. В. Волынец

[и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2012. – Т. 22, № 2. – С.16.

148. Пронько, Н. В. Актуальные вопросы терапии хронических вирусных гепатитов у детей [Текст] / Н. В. Пронько, В. М. Цыркунов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1 (53). – С. 5–10.

149. Пронько, Н. В. Вирусные поражения печени у детей [Текст] / Н. В. Пронько // Медицинская панорама. – 2009. – № 1. – С. 42–44.

150. Пронько, Н. В. Клиническая характеристика вирусных поражений печени у детей [Текст] / Н. В. Пронько, Л. А. Конюк // Актуальные проблемы медицины : сб. научн. трудов. – Гомель, 2014. – С. 174–177.

151. Пронько, Н. В. Современные подходы к этиотропному лечению хронических вирусных гепатитов у детей [Текст] / Н. В. Пронько, В. М. Цыркунов // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – № 2 (05). – С. 69–80.

152. Противовирусная терапия хронического гепатита С у детей и подростков [Текст] / С. П. Кокорева [и др.] // Педиатр. – 2010. – № 2. – С. 61–63.

153. Пучков, Ю. Б. Морфофункциональная характеристика печени при хронических вирусных гепатитах В и С у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 / Пучков Юрий Борисович. – Хабаровск, 2005. – 22 с.

154. Радзинский, Е. В. Репродуктивное здоровье [Текст] : учебное пособие / Е. В. Радзинский. – Москва : РУДН, 2011. – 727 с.

155. Распространение генотипов вируса гепатита С в Санкт-Петербурге [Текст] / Е. В. Есауленко [и др.] // Вирусные гепатиты: перспективы и достижения. – 2014. – № 1. – С. 14–16.

156. Рахматов, Н. А. Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита "А" у детей раннего возраста [Текст] / Н. А. Рахматов, Т. М. Хамидова // Наука и инновация. – 2017. – № 2. – С. 12–16.

157. Рациональная фармакотерапия и коррекция иммунных нарушений у детей с хроническим гепатитом (клинический обзор) [Текст] / А. Л. Коваленко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 5. – С.50–57.

158. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

159. Рейзис, А. Р. Лечение хронических гепатитов В и С у детей актуальная проблема педиатрии [Текст] / А. Р. Рейзис // Поликлиника. – 2011. – № 4. – С. 83–85.

160. Рейзис, А. Р. Новые аспекты иммунного ответа организма на интерферонотерапию при ХГС у взрослых и детей [Текст] / А. Р. Рейзис, О. Н. Хохлова, Л. В. Серебровская // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2013. – Т. XXIII, №1 (приложение № 40. Материалы XVIII Российского конгресса «Гепатология сегодня», 25–27 марта 2013, г. Москва). – С.41.

161. Рейзис, А. Р. Обзор литературы: Плазмоцитоидные дендритные клетки и их роль в патогенезе и интерферонообразовании при хроническом гепатите С [Текст] / А. Р. Рейзис, О. Н. Хохлова // В мире вирусных гепатитов. – 2012. – № 3–4. – С. 17–23.

162. Рейзис, А. Р. Патогенетическое обоснование терапии острых и затяжных форм вирусных гепатитов [Текст] / А. Р. Рейзис, Н. В. Матанина, Д. А. Шмаров // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 70–73 .

163. Рейзис, А. Р. Плазмоцитоидные дендритные клетки при хроническом гепатите С у взрослых и детей (роль в патогенезе и ответе на интерферонотерапию) [Текст] / А. Р. Рейзис, О. Н. Хохлова, Л. В. Серебровская // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. XI, № 1. – С. 6–10.

164. Рейзис, А. Р. Роль плазмоцитоидных дендритных клеток в патогенезе хронического гепатита С [Текст] / А. Р. Рейзис, О. Н. Хохлова, Л. В. Серебровская // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. X, № 1. – С. 5–9.

165. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с гепатитом С [Текст] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 41–70.

166. Роль гепатотропных вирусов в развитии патологии печени у новорожденных [Текст] / В. А. Саввина [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2013. – №4. – С. 101–104.

167. Русанова, Н. Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни [Текст] / Н. Н. Русанова, С. Н. Теплова, С. А. Коченгина. – Санкт-Петербург : Лань, 2001. – 136 с.

168. Саввина, Н. В. Диагностика вирусных гепатитов у детей [Текст] : учебное пособие / Н. В. Саввина, Т. Г. Дмитриева. – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2014. – 183 с.

169. Саввина, Н. В. Показатели параметров качества жизни детей и подростков с хроническими вирусными гепатитами [Текст] / Н. В. Саввина, Т. Г. Дмитриева, Л. Г. Маринова // Elmi – praktikjurnal: Surgery. – 2011. – №3 (27). – С. 33–37.

170. Саввина, Н. В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов у детей в Якутии [Текст] / Н. В. Саввина, Т. Г. Дмитриева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – №1. – С. 26–29.

171. Садовникова, И. В. Клинико-экспериментальные характеристики лекарственного гепатита [Текст] / И. В. Садовникова // Вопросы детской диетологии. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 54–91.

172. Садовникова, И. В. Современные подходы к диагностике у детей, больных гепатитом при отравлении грибами [Текст] / И. В. Садовникова // Современные технологии в медицине. – 2010. – №1. – С. 45–48.

173. Санитарно-эпидемиологические правила С.П. 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (утверждены постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 года № 58, введенны в действие 16 мая 2014 года) [Текст]. – Москва, 2014. – 77 с.

174. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2007–2013 годы в РФ / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии РФ [Электронный

ресурс]. – URL:<http://75.rospotrebnadzor.ru>, свободный (дата обращения: 02.01.2022).

175. Серов, В. В. Морфологическая диагностика заболеваний печени [Текст] / В. В. Серов, К. Лапиш. – Москва : Медицина, 1989. – 336 с.

176. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов у больных детей в клинике национального центра онкологии [Текст] / Р. С. Исмаилзаде [и др.] // Онкопедиатрия. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 145.

177. Скворцов, В. В. Проблемы современного лечения вирусных гепатитов [Текст] / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко // Лечащий врач. – 2007. – № 10. – С. 73–77.

178. Скворцова, Т. А. Алгоритм диагностики и критерии выбора противовирусной терапии хронического гепатита С у детей [Текст] / Т. А. Скворцова // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 6. – С. 101–102.

179. Скворцова, Т. А. Антропометрические показатели детей на момент начала терапии-предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию хронического гепатита С у детей [Текст] / Т. А. Скворцова, Г. В. Волынец, А. С. Потапов // Актуальные проблемы педиатрии. XVIII Конгресс педиатров России : сборник тезисов. – Москва, 2015. – № 229. – С. 229.

180. Скворцова, Т. А. Влияние герпесвирусных инфекций на течение хронического гепатита С у детей [Текст] / Т. А. Скворцова, Г. В. Волынец // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 33.

181. Скворцова, Т. А. Иммунофенотип лимфоцитов у детей с хроническим гепатитом С у детей [Текст] / Т. А. Скворцова, Г. В. Волынец // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. Приложение. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 32–24.

182. Скворцова, Т. А. Персонифицированный подход к лечению хронического гепатита С у детей [Текст] / Т. А. Скворцова, Г. В. Волынец, Е. Л. Семкина // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 66–71.

183. Скворцова, Т. А. Уровень абсолютного количества нейтрофилов – предиктор положительного вирусологического ответа на комбинированное лечение пегилированным IFN α -2b и рибавирином детей с хроническим гепатитом С [Текст] / Т. А. Скворцова, Г. В. Волинец, А. С. Потапов // Актуальные проблемы педиатрии. XVIII Конгресс педиатров России : сборник тезисов. – Москва, 2015. – № 228. – С. 228.

184. Скрипченко, Н. В. Вирусный гепатит С [Текст] : учебное пособие / Н. В. Скрипченко, Л. Г. Горячев, Н. В. Рогозина. – Санкт-Петербург, 2017. – 79 с.

185. Случай цирроза печени цитомегаловирусной этиологии у младенца 6 месяцев [Текст] / Г. Д. Жумагалиева [и др.] // Западно-Казахстанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 161–163.

186. Соболева, Н. Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусного гепатита у детей [Текст] / Н. Г. Соболева, Т. И. Шаповалова, И. Г. Осипова // Педиатрия. – 20019. – Т. 87, № 2. – С. 100–103.

187. Современная эпидемическая ситуация в отношении инфекций, управляемых с помощью массовой вакцинопрофилактики, в Западной Сибири [Текст] / Е. В. Русакова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6. – С. 4–9.

188. Современное состояние и проблемы клинко-лабораторных исследований вирусных гепатитов у детей [Текст] / К. М. Турланов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 4. – С. 100–101.

189. Современные клинко-эпидемиологические особенности и подходы к ранней диагностике вирусного гепатита А у детей [Текст] / В. Ф. Баликин [и др.] // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и рациональной терапии заболеваний детского возраста : материалы межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской области. – Иваново, 2017. – С. 17–19.

190. Современные эпидемиологические особенности гепатита В в Свердловской области [Текст] / В. В. Романенко [и др.] // Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg) : тезисы докл. Российской научно-практич. конференции, 19–20 мая 2004 г. – Москва, 2004. – С. 151–153.

191. Соловьёва, И. Л. Особенности вакцинального процесса и способы повышения эффективности вакцинации против гепатита В, кори, эпидемического паротита у детей с изменённым преморбидным фоном [Текст] : дис... доктора мед. наук : 14.00.36 / Соловьёва Ирина Леонидовна. – Москва, 2006. – 250 с.

192. Способ оптимизации терапии хронических вирусных гепатитов у детей [Текст] / Д. К. Васильева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 3. – С. 49–55.

193. Сравнительный анализ данных ультразвукового и морфологического исследований печени при хронических гепатитах у детей [Текст] / Г. М. Дворяковская [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 1.

194. Строкова, Т. В. Клинико-лабораторные проявления хронических вирусных гепатитов у детей в условиях комплексной терапии [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.09 / Строкова Татьяна Викторовна ; Науч. центр здоровья детей РАМН. – Москва, 2006. – 45 с.

195. Структура генотипов вируса гепатита у пациентов с хроническим гепатитом С [Текст] / С. Н. Кузин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 3. – С. 33–38.

196. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе [Текст] / Д. Н. Емельянов [и др.] // Гепатология (Нерайз^у). – 2004. – № 4. – С. 25–26.

197. Течение хронического гепатита С и распространенность внепеченочных проявлений у детей [Текст] / Н. В. Рогозина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 5. – С. 34–39.

198. Тусупкалиев, Б. Т. Внутритрубная цитомегаловирусная инфекция у новорожденных детей [Текст] / Б. Т. Тусупкалиев, Г. Н. Ергалиева, Ж. А. Айпеисов // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2013. – № 1–2. – С. 19–22.
199. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка [Текст] : Практическое руководство / ред. И. В. Дворяковский. – Москва : ООО "Фирма Стром", 2009. – 384 с.
200. Ультразвуковая диагностика болезней печени у детей / под ред. Дворяковского И. В., Каганова Б. С. – Москва ; Издательство "Династия", 2008. – 96 с.
201. Учайкин, В. Ф. Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему [Текст] / В. Ф. Учайкин, С. Б. Чуелов // Детские инфекции. – 2006. – № 4. – С. 4–6.
202. Учайкин, В. Ф. Вирусные гепатиты от А до TTV [Текст] / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чередниченко. – Москва, 2004. – 431 с.
203. Учайкин, В. Ф. Инфекционная гепатология [Текст] : руководство для врачей / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, В. А. Смирнов. – Москва : ГЭТАР – Медиа, 2014. – 608 с.
204. Учайкин, В. Ф. Оценка течения хронического гепатита у детей [Текст] / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, А. Г. Писарев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – № 2. – С. 48–52.
205. Циррозы печени у детей [Текст] / В. Ф. Учайкин [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 52–59.
206. Ушакова, Р. А. Особенности течения гепатитов у детей первого года жизни [Текст] / Р. А. Ушакова // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 1 (93). – С. 128–133.
207. Ушакова, Р. А. Особенности течения гепатита у детей первого года жизни, рождённых в группе риска перинатального инфицирования [Текст] / Р. А. Ушакова, М. А. Шварц, С. Н. Тупоногов // Инфекционные болезни у детей:

диагностика, лечение и профилактика : материалы Всероссийского ежегодного конгресса, 5–6 октября 2011 г. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 98–99.

208. Факторы, влияющие на течение хронического гепатита С у детей [Текст] / Л. И. Николаева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2013. – № 6. – С. 37–44.

209. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С [Текст] / К. Р. Дудина [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 36–39.

210. Факторы риска перинатальной передачи вирусного гепатита С [Текст] / Н. Е. Сенягина [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 4 (17). – С. 34–36.

211. Фесенко, Л. М. Использование неинвазивных методов в диагностике хронического гепатита у детей [Текст] / Л. М. Фесенко, А. Н. Арипов, Л. Л. Ахунджанова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 2. – С. М30–М30b.

212. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [Текст] // РЖГГК. – 2008. – № 1. – С. 4–25.

213. Хронический гепатит С: новое в иммуно- и интерфероногенезе [Текст] / А. Р. Рейзис [и др.] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2012. – Т. XXII, №5 (приложение №40 Материалы восемнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели, 8–10 октября 2012, г. Москва). – С. 96.

214. Цыркунов, В. М. HCV-инфекция [Текст] : монография / В. М. Цыркунов, Н. В. Матиевская, С. П. Лукашик. – Минск: Асар, 2012. – 480 с.

215. Частота встречаемости побочных явлений интерферонотерапии у детей с хроническим вирусным гепатитом С [Текст] / Т. А. Скворцова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 70–73.

216. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе [Текст] / Е. И. Самохвалов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – № 1. – С. 36–39.

217. Чуелов, С. Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук :14.00.09 / Чуелов Сергей Борисович ; Российский государственный медицинский университет – Москва, 2009. – 38 с.

218. Чурбакова, О. В. Клиническое течение хронического вирусного гепатита В в репликативную фазу у детей и подростков [Текст] / О. В. Чурбакова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4–2. – С. 381–385.

219. Чурбакова, О. В. Прогнозирование эффективности терапии хронического гепатита С у детей [Текст] / О. В. Чурбакова, Д. В. Печкуров // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 4 (8). – С. 53–56.

220. Чурбакова, О. В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В у детей по показателям цитокинового профиля [Текст] / О. В. Чурбакова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12–2. – С. 397–401.

221. Шабунина, Е. И. Справочник по лабораторной диагностике в педиатрии [Текст] / Е. И. Шабунина, Л. Г. Комарова, Л. В. Коркоташвили. – Н. Новгород : Волго-Вятская акад. гос. службы, 2004. – 95 с.

222. Шахгильдян, И. В. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации [Текст] / И. В. Шахгильдян, А. А. Ясинский // Мир вирусных гепатитов. – 2008. – № 5. – С. 11–16.

223. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей [Текст] / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.

224. Шиманович, В. П. Использование комбинированных вакцин в обеспечении контроля инфекционных заболеваний [Текст] / В. П. Шиманович // Здравоохранение. – 2013. – № 5. – С. 68–71.

225. Шифф, Юджин Р. Болезни печени по Шиффу. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания [Текст] / Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 395 с.

226. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации [Текст] / И. В. Шахгильдян [и др.] // Мир вирусных гепатитов. – 2008. – № 5. – С. 11–16.

227. Эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С у детей [Текст] / Г. Ф. Леонова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: сборник тезисов докладов Всероссийской научно-практ. конференции с международным участием. – Казань, 2014. – С. 49.

228. Эпидемиологические особенности хронического гепатита С у детей в Республике Татарстан [Текст] / Г. Ф. Леонова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 7. – С. 31–34.

229. Эффективность комбинированной противовирусной терапии у больных с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С [Текст] / Н. Н. Николаева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 5. – С. 49–53.

230. 444 SVR for controlled release interferon alpha-2B (CR2B) + ribavirin compared to pegylated interferon alpha-2B (PEG2B) + ribavirin in treatment naive Genotype-1 (G1) Hepatitis C: final results from select-2 [Text] / E. Lawitz [et al.] // J. Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 180–181.

231. A natural inter genotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg [Text] / O. Kalinina [et al.] // J. Virol. – 2002. – Vol. 76. – P. 4034–4043.

232. A nested case-control study of maternal-neonatal transmission of hepatitis B virus in a Chinese population [Text] / L. Z. Chen [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, № 31. – P. 3640–3644.

233. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risk of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection [Text] / S. L. Thomas [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 1998. – Vol. 27, № 1. – P. 108–117.

234. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis [Text] / B. S. Blumberg [et al.] // Ann. intern. Med. – 1967. – Vol. 66. – P. 924–931.

235. A simple approach to noninvasively identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice [Text] / E. G. Giannini [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40, № 6. – P. 521–527.

236. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin [Text] / M. G. Swain [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, № 5. – P. 1593–1601.

237. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel [Text] / M. Cornberg [et al.] // Liver Int. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 30–60.

238. A treatment algorithm for management of chronic hepatitis B virus infection in the United States [Text] / E. B. Keeffe [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – № 2. – P. 87–106.

239. Abstracts of the 12th International Symposium on viral hepatitis and liver disease, Paris, July 1–5, 2006 [Text] // J. Clinical virology. – 2006. – Vol. 36, Suppl. 2.

240. Accuracy of HCV RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired infection [Text] / S. Polywka [et al.] // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78, № 2. – P. 305–310.

241. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection [Text] / I. M. Jacobson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, № 25. – P. 2405–2416.

242. Ahlenstiel, G. The Natural Killer Cell Response to HCV [Text] / G. Ahlenstiel // Infection. ImmuneNetwork. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 168–176.

243. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C [Text] / D. B. Strader [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 4. – P. 1147–1171.

244. Arshad, M. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period – are there opportunities for treatment? [Text] / M. Arshad, S. S. El-Kamary, R. J. Jhaveri // Viral. Hepat. – 2011. – Vol. 18. – P. 229–236.

245. Assessment of immunological changes in Epstein-Barr virus co-infection in Egyptian chronic HCV patients [Text] / S. Shoman [et al.] // Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. – 2014. – Vol. 109, № 6. – P. 722–727.

246. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis [Text] / Y. Shibata [et al.] // *Microbiol. Immunol.* – 2005. – Vol. 49, № 8. – P. 771–777.
247. Auto-antibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C [Text] / J. P. Molleston [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 56, № 3. – P. 304–310.
248. Autoantibody profile in individuals with chronic hepatitis C [Text] / M. L. Marconcini [et al.] // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* – 2013. – Vol. 46, № 2. – P. 147–153.
249. Aypak, C. Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2- to 12-year-old children [Text] / C. Aypak, A. Yuce, H. Yıkılkan // *Eur J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 171, №12. – P. 1761–1766.
250. Blumberg, B. S. Antigen polymorphism of a low-density beta-lipoprotein. Allotropy in human serum [Text] / B. S. Blumberg, S. Dray, G. C. Robinson // *Nature.* – 1962. – Vol. 194. – P. 656–658.
251. Brook, G. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections [Text] / G. Brook, V. Soriano, C. Bergin // *Inter. J. STD & AIDS.* – 2010. – Vol. 21, №10. – P. 669–678.
252. Characterization of full-length hepatitis C virus sequences for subtypes 1e, 1h and 1l, and a novel variant revealed Cameroon as an area in origin for genotype [Text] / C. Li [et al.] // *Gen. Virology.* – 2013. – Vol. 94. – P. 1780–1790.
253. Chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: Epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy [Text] / G. Indolfi [et al.] // *Adolesc. Health, Med. & Ther.* – 2010. – № 1. – P. 115–128.
254. Chronic hepatitis C virus infection in children [Text] / N. Mohan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 123–131.
255. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging [Text] / V. J. Desmet [et al.] // *Hepatology.* – 1994. – № 9. – P. 1513–1520.
256. Clinical application of three-dimensional sonography in hepatobiliary diseases [Text] / S. Wagner [et al.] // *Bildgebung.* – 1994. – Vol. 61. – P. 104–109.

257. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB) [Text] / E. S. Bar-On [et al.] // Cochrane Acute Respiratory Infections Group. – 2012. – Vol. 10. – P. 1002–1005.
258. Combined lamivudin/interferon-alpha treatment in «immunotolerant» children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study [Text] / L. D'Antiga [et al.] // J Pediatr. – 2006. – Vol. 148. – P. 228–233.
259. Comparative Analysis of rs12979860 SNP of the IFNL3 Gene in Children with Hepatitis C and Ethnic Matched Controls Using 1000 Genomes Project Data [Text] / G. Indolfi [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 85899.
260. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes [Text] / P. Simmonds [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 962–973.
261. Delgado-Borrego, A. Treating hepatitis C: are children the same as adults? [Text] / A. Delgado-Borrego // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140, № 2. – P. 389–392.
262. Deng-Ho, Yang. Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders [Text] / Yang Deng-Ho, Ling-Jun Ho, Jenn-Haung Lai // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 11. – P. 2962–2970.
263. Deogaonkar, R. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries [Text] / R. Deogaonkar, R. Hutubessy, I. Putten // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – P. 878.
264. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy [Text] / A. Inui [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 17, №5. – P. 617–619.
265. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies [Text] / E. Boxall [et al.] // J. Clin. Virol. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 91–95.

266. Discovery and development of telaprevir: an NS3-4A protease inhibitor for treating genotype 1 chronic hepatitis C virus [Text] / A. D. Kwong [et al.] // Nat. Biotechnol. – 2011. – Vol. 29, № 11. – P. 993–1003.

267. Dmitrieva, T. Modern Perspectives of antiviral therapy for chronic viral hepatitis in children in Yakutia [Text] / T. Dmitrieva // Collection of articles International Symposium "Actual issues of Pediatrics in the light of evidence-based medicine". – China Dalian, 2010. – P. 44–48.

268. Does Hepatitis B Virus Prenatal Transmission Result in Postnatal Immunoprophylaxis Failure? [Text] / ZhuYi-Yang [et al.] // Clinical and vaccineimmunology. – 2010. – Vol. 17, Issue 12. – P. 1836–1841.

269. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection [Text] // J. of Hepatology. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 2119–2128.

270. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and metaanalysis [Text] / E. Druyts [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, № 7. – P. 961–967.

271. Epstein–Barr Virus as a Trigger of Autoimmune Liver Diseases [Text] / E. I. Rigopoulou [et al.] // Advances in Virology. – 2012. – ArticleID 987471. – 12 p.

272. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection [Text] // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.

273. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource [Text] / D. B. Smith [et al.] // Hepatology. – 2014. – Vol. 59. – P. 318–327.

274. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic active hepatitis [Text] / R. S. Knodell [et al.] // Hepatology. – 1981. – № 1 (5). – P. 431–435.

275. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic active hepatitis [Text] / R. S. Knodell [et al.] // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 38, № 4. – P. 382–386.

276. Full-length genomes of 16 hepatitis C virus genotype 1 isolates representing subtypes 1c, 1d, 1e, 1g, 1h, 1i, 1j and 1k, and two new subtypes 1m and 1n, and four unclassified variants reveal ancestral relationships among subtypes [Text] / L. Lu [etal.] // J. Gen. Virol. – 2014. – Vol. 95. – P. 1479–1487.

277. Full-length sequences of 11 hepatitis C virus genotype 2 isolates representing five subtypes and six unclassified lineages with unique geographical distributions and genetic variation patterns [Text] / C. Li [et al.] // Gen. Virol. – 2012. – Vol. 93. – P. 1173–1184.

278. Galoppo, M. Management of hepatitis C virus infection in childhood [Text] / M. Galoppo, C. Galoppo // Ann. Hepatol. – 2010. – Vol. 9, №1. – P. 98–102.

279. Ganem, D. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences [Text] / D. Ganem, A. M. Prince // N. Eng. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1118–1129.

280. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection [Text] / E. Bevilacqua [et al.] // Virology. – 2009. – Vol. 390, № 1. – P. 64–70.

281. Genetic History of Hepatitis C Virus in East Asia [Text] / O. G. Pybus [et al.] // Virol. Jan. – 2009. – Vol. 83. – P. 1071–1082.

282. Genetic variation in interleukin-28B locus is associated with spontaneous clearance of HCV in children with non-1 viral genotype infection [Text] / G. Indolfi [et al.] // J. Hepatology. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 1490–1491.

283. Genetic variation in IL28 B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study [Text] / A. Rauch [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, № 4. – P. 1338–1345.

284. Genetic Variation in IL28B with respect to Vertical Transmission of Hepatitis C Virus and Spontaneous Clearance in HCV Infected Children [Text] / A. Ruiz-Extremiera [et al.] // J. Hepatology. – 2011. – Vol. 53, № 6. – P. 1830–1838.

285. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance [Text] / D. Ge [etal.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, № 7262. – P. 399–401.

286. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C [Text] / Y. Tanaka [et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, № 10. – P. 1105–1109.
287. Gestational Alloimmune Liver Disease in Cases of fetal death [Text] / P. F. Whittington [et al.] // Journal of pediatrics. – 2011. – Vol. 159, Issue 4. – P. 612–616.
288. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection [Text] / E. Gower [et al.] // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 61. – S45–S47.
289. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C [Text] / S. Wirth [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 233–237.
290. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life [Text] / A. Nydegger [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23, № 2. – P. 226–230.
291. Hepatitis B surface antigen confirmatory testing for diagnosis of hepatitis B virus infection in Taiwan [Text] / F. Y. Chu [et al.] // J. of Med. Virol. – 2011. – Vol. 83. – P. 1514–1521.
292. Hepatitis C treatment: current and future perspectives [Text] / S. Munir [et al.] // Virol. J. – 2010. – N 7. – P. 296.
293. Hepatitis C virus genotype 6: Virology, Epidemiology, Genetic Variation and Clinical Implication [Text] / V. D. Thong [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 2927–2940.
294. Hepatic involvement in perinatal asphyxia [Text] / A. Tarcn [et al.] // Journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2007. – Vol. 20, Issue 5. – P. 407–410.
295. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C [Text] / R. P. Gonzblez-Peralta [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 48. – P. 630–635.
296. Hierarchy of baby-linked immunogenetic risk factors in the vertical transmission of hepatitis C virus [Text] / M. Martinetti [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 369–378.

297. Himoto, T. Extrahepatic Manifestations and Autoantibodies in Patients with Hepatitis C Virus Infection [Text] / T. Himoto, T. Masaki // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2012. – Article ID 871401. – 11 p.
298. HLA DR13 and HCV vertical infection [Text] / I. Bosi [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 746–749.
299. Human cytomegalovirus infection in infants with prolonged neonatal jaundice [Text] / D. Goedhals [et al.] // *J. Clin Virol.* – 2008. – Vol. 43, № 2. – P. 216.
300. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy [Text] / V. Suppiah [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 10. – P. 1100–1104.
301. Illuminate Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection [Text] / K. E. Sherman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 11. – P. 1014–1024.
302. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes [Text] / J. R. Rodrigue [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – Vol. 48, № 3. – P. 341–347.
303. Indolfi, G. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus [Text] / G. Indolfi, A. Nesi, M. Resti // *J. Med. Virol.* – 2013. – Vol. 85, № 4. – P. 608–614.
304. Indolfi, G. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus [Text] / G. Indolfi, C. Azzari, M. Resti // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163, № 6. – P. 1549–1552.
305. Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection [Text] / G. Indolfi, M. Resti // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, № 5. – P. 836–843.
306. Indolfi, G. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children: any clue for treatment? [Text] / G. Indolfi, E. Bartolini, M. Resti // *Eur. J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 170, № 12. – P. 1621.
307. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus [Text] / A. J. Thompson [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, № 1. – P. 120–129.

308. Interleukin 28B rs12979860 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus in Children [Text] / G. Indolfi [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 666–668.

309. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: infection of the father predicts the risk of perinatal transmission [Text] / G. Indolfi [et al.] // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80, № 11. – P. 1907–1911.

310. Knowledge on hepatitis B infection among pregnant women in a high endemicity area [Text] / O. K. Chan [et al.] // Patient Educ Couns. – 2011. – Vol. 85, № 3. – P. 516–520.

311. Kumar, R.M. Role of breast feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers [Text] / R. M. Kumar, S. Shabul // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 29, N 2. – P. 191–197.

312. Lavanchy, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus [Text] / D. Lavanchy // Clin. microbial. infect. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 107–115.

313. Lee, N. M. Liver disease in pregnancy [Text] / N. M. Lee, C. W. Brady // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 897–906.

314. Lok, A. S. Chronic hepatitis B: update of recommendations [Text] / A. S. Lok, B. McMahon // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 857–861.

315. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease [Text] / F. Bortolotti [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, № 7. – P. 1900–1907.

316. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk [Text] / S. Poluwka [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 29, № 5. – P. 1327–1329.

317. Mack, C. L. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents [Text] / C. L. Mack, R. P. Gonzalez-Peralta, N. Gupta // JPGN. – 2012. – Vol. 54. – P. 838–855.

318. Mast, E. E. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus and the natural history of HCV infection acquired in infancy [Text] / E. E. Mast // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 1880–1889.

319. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes [Text] / L. E. Connell [et al.] // *Liver International*. – 2011. – Vol. 31. – P. 1163–1170.
320. MEffect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV-mothers: a meta-analysis [Text] / M. E. Ghamar Chehreh [et al.] // *Arch. Gynecol Obstet*. – 2011. – Vol. 283, № 2. – P. 255–260.
321. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: a case-control study of risk factors [Text] / S. Poiraud [et al.] // *The American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week*. – Atlanta, 2001. – Abstract № 1879.
322. Murray, K. F. Neonatal hemochromatosis [Text] / K. F. Murray, K. V. Kowdley // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108. – P. 960–964.
323. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents [Text] / C. L. Mack [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. – 2012. – Vol. 54, № 6. – P. 838–855.
324. Near full-length genome analysis of HCV genotype 5 strains from South Africa [Text] / M. P. Gededzha [et al.] // *Infect. Genet. Evol*. – 2014. – Vol. 21. – P. 118–123.
325. Nelson, T. R. Three-dimensional imaging [Text] / T. R. Nelson // *Ultrasound Med. Biol*. – 2000. – Vol. 26, Supplement 1. – P. 35–38.
326. Neonatal cholestasis and cytomegalovirus infection: clinical and histopathologic forms [Text] / O. A. Passos [et al.] // *J. Pediatr (Rio J)*. – 1996. – Vol. 72, № 3. – P. 159–163.
327. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials [Text] / L. Y. Lee [etal.] // *Int. J. Clin. Pract*. – 2012. – Vol. 66, № 4. – P. 342–355.
328. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b [Text] / J. Raghwani [et al.] // *J. Virol*. – 2012. – Vol. 86. – P. 2212–2220.
329. Origin of hepatitis C virus genotype 3 in Africa as estimated through an evolutionary analysis of the full-length genomes of nine subtypes, including the newly

sequenced 3d and 3e [Text] / C. Li [et al.] // Gen. Virol. – 2014. – Vol. 95. – P. 1677–1688.

330. Ornoy, A. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy [Text] / A. Ornoy, O. Diav-Citrin // Reprod Toxicol. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 399–409.

331. Pathology of chronic hepatitis C in children : liver biopsy findings in the Peds- C Trial [Text] / Z. D. Goodman [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 836–843.

332. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents [Text] / E. M. Sokal [et al.] // J. Hepatology. – 2010. – Vol. 52, № 6. – P. 827–831.

333. Peginterferon alfa-2b plus weightbased ribavirin for 24 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 with low viral load who achieve rapid viral response [Text] / A. Craxi [et al.] // J. Viral Hepat. – 2012. – Vol. 19, № 2. – P. 120–125.

334. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy [Text] / E. Parise [et al.] // Braz. J. Infect. Dis. – 2006. – № 10. – P. 11–16.

335. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection [Text] / A. Tsubota [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – P. 419–432.

336. Pembrey, L. A. the EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their childrenEuropean Paediatric HCV Network [Text] / L. Pembrey, M. L. Newel, P. Tovo // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 515–525.

337. Plasmacytoid dendritic cell sin HCV infection and responsetoi F ntherapy in children and adults [Text] / O. N. Khokhlova [et al.] // Gastro-2013.APDW/WCOG. 21–24.09.2013. –Shanghai, 2013. – P. 88.

338. Popper, H. Relation between Au-antigen and auto-immune hepatitis [Text] / H. Popper, I. R. Mackay // Lancet. – 1972. – Vol. 1. – P. 1161–1163.

339. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load [Text] / U. H. Iloeje [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 678–686.
340. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia [Text] / D. K. Lvov [et al.] // *Arch. Virol.* – 1996. – Vol. 141. – C. 1613–1622.
341. Prince, A. M. Relation of Australia and SH-antigen [Text] / A. M. Prince // *Lancet*. – 1968. – Vol. 2. – P. 462–463.
342. Q2 week controlled-release-interferon-alpha2B + ribavirin reduces flu-like symptoms >50% and provides equivalent efficacy in comparison to weekly pegylated-interferon alpha2B + ribavirin in treatment-naïve-Genotype-1-chronic hepatitis-C: results from empow, a randomized-open-label-12-week comparison in 133 patients [Text] / S. Krastev [et al.] // *J. Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 467.
343. Report on a single topic conference on «chronic viral hepatitis strategies to improve effectiveness of screening and treatment» [Text] / J. W. Ward [et al.] // *J. Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 307–315.
344. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal [Text] / J. Murakami [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2012. – Vol. 42, № 7. – P. 648–657.
345. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis virus DNA level [Text] / C. J. Chen [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 65–67.
346. Rockey, Don C. Неинвазивная оценка фиброза печени и портальной гипертензии с помощью транзитной эластографии [Text] / Don C. Rockey // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. – 2009. – Т. 2, № 2 – С. 68–74.
347. Rosen, H. R. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection [Text] / H. R. Rosen // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2429–2438.
348. Safety and antiviral activity of albinterferon alfa-2b in prior interferon nonresponders with chronic hepatitis C [Text] / D. R. Nelson [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 212–218.

349. Shepard, Colin W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection [Text] / Colin W Shepard, Lyn Finelli, Miriam J. Alter // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5, № 9. – P. 558–567.
350. Simmonds, P. The origin of hepatitis C virus [Text] / P. Simmonds // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1–15.
351. Single Nucleotide Polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors to the response of interferon therapy in HCV genotype 4 infected children [Text] / O. G. Shaker[et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 57, № 2. – P. 155–160.
352. Skvortsova, Tamara. The side effect of combination therapy with pegylated interferon- α -2b and ribavirin in childhood [Text] / Tamara Skvortsova, Galina Volynets // 6th Europaediatrics Conference. – Glasgow, 2013. – C.78.
353. Sorokman, T. V. Structure of viral hepatitis in infants [Text] / T. V. Sorokman, P. M. Moldovan, E. V. Makarova // *Актуальная инфектология.* – 2017. – Vol. 5, № 2. – С. 85–89.
354. Stagno, S. In infections Diseases of the fetus newborn infant [Text] / S. Stagno, W. Britt // *Cytomegalovirus infections* / Eds.: Remington J. S., Klein J. O., Wieson C. B., Baker C. J. – 6 th ed. – Philadelphia : Elserier Sannders, 2006. – P.
355. Telaprevir for retreatment of HCV infection [Text] / S. Zeuzem [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 25. – P. 2417–2428.
356. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C [Text] / P. Marcellin [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140, № 2. – P. 459–468.
357. Transmission of hepatitis C virus between parents and children [Text] / M. K. Mohamed [et al.] // *Am. J. Trop.Med.Hyg.* – 2006. – Vol. 75. – P. 16–20.
358. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review [Text] / S. Kurath [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 1172–1178.

359. Transmission of Hepatitis C Virus From a Mother to a Child Carrying IL28B Heterozygote rs8099917 Among Three Brothers: A Long-Term Follow Up [Text] / T. Saito [et al.] // J. Med. Cases. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 227–231.

360. Transmission of hepatitis C virus from infected mother to offspring during subsequent pregnancies [Text] / M. Resti [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2000. – Vol. 30, № 5. – P. 491–493.

361. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review [Text] / J. Hu [et al.] // PLoSOne. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. 11542.

362. Treatment of children with chronic viral hepatitis: what is available and what is in store [Text] / P. Vajro [et al.] // World J. Pediatr. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 212–220.

363. Wirth, S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C [Text] / S. Wirth // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 99–104.

364. Zanetti, A. R. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV [Text] / A. R. Zanetti, E. Tanzi, A. E. Semprini // Congenital and other related infectious disease of the newborn / Ed. I.K. Mushahwar. – Boston, 2007. – P. 153–171.

365. Ziol, M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C [Text] / M. Ziol, Handra A. Luca, A. Kettaneh // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 48–54.