

ские проявления и/или их сочетания (аллергический дерматит, лимфаденопатия, астено-вегетативный синдром, стойкий субфебрилитет и другие). У больных с бронхолегочным синдромом при первичном исследовании титра к токсокарам чаще встречается показатель 1:800. Титр антител к токсокарам у больных с признаками поражения печени составил от 1:800 до 1: 25 600 (табл. 4). Чем выше титр антител к токсокарам, тем чаще преобладают поражение печени и абдоминальные боли, при более низких титрах специфических антител доминирует поражение бронхолегочной системы. Поражение печени при токсокарозе документируется у 46% больных, соответствует давности и степени тяжести заболевания и может характеризоваться признаками диссеминированного эозинофильного гранулематоза, токсического гепатита, постнекротического фиброза. В схему терапии показано включение препаратов, корректирующих иммунитет (ликопид, полиоксидоний), по показаниям – гепатотропных средств, антигистаминных препаратов

Литература

- 1.Бабченко И.В. и др. // Педиатрия.– 2002.– Т.22.– С41–43.
- 2.Лысенко А.Я. и др. Токсокароз М.,2002.– С.23–28.
- 3.Лысенко А.Я. и др. Клиническая паразитология.– Женева: ВОЗ, 2002.– 734 с.
- 4.Московская И.А.// Болезни печени у детей.– Тула, 2007.– 509 с.
5. Мельникова Л.И.// Мат-лы 1-ой межд. юбил. конф.– Томск, 2001.– С 51–53.

УДК 618.2/3; 616.36-002

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИТЕЛ К СТРУКТУРНЫМ И НЕСТРУКТУРНЫМ БЕЛКАМ HCV У ДЕТЕЙ С УГРОЗОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.А. МОСКОВСКАЯ, В.А. НАУМОВА, В.Н. НЕРОНОВ,
В.Н. ГРАЖЕВСКИЙ, Г.Е. ХОЛОДНЯК, С.И. ВИННИКОВА,
Н.В. РЫБАКОВА, О.И. САВКИНА, И. В. МАКСИМОВА*

Этиологическая диагностика вирусного гепатита С основана на обнаружении в сыворотке крови специфических маркеров вируса гепатита С: антител anti-HCV и маркера репликации – вирусной рибонуклеиновой кислоты RNA HCV. С целью обнаружения антител, образующихся в ответ на переданную новорожденному и реализованную инфекцию, мы определяли в динамике концентрацию anti-HCV IgG к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С. Структурный core белок формирует нуклеокапсид вируса. Неструктурные белки NS 3-5 ответственны за репликацию вируса. На появление этих белков иммунная система отвечает синтезом специфических антител anti-HCV IgG core и anti-HCV IgG NS 3-5. Серологическими методами дифференцировать «материнские» и «собственные» антитела младенца, которые синтезируются именно его иммунной системой в ответ на вертикальную инфекцию, невозможно. На фоне элиминации материнских антител при реализации врожденной инфекции ребенок формирует свои антитела, концентрация которых нарастает, что может служить признаком инфицированности и необходимости экстренной противовирусной терапии.

Оценка динамики велась по индивидуальным и по средним значениям показателей. Учитывая отличие распределения от нормального, центральные тенденции показателей представляли в виде медиан, в качестве меры изменчивости (рассеивания) использовали квартили (Q25, Q75) и размахи (min, max). Показатели рассматривали сгруппированными по месячным или 3-месячным возрастным периодам. Примерно до возраста 9 месяцев у детей в среднем показатели уменьшаются, а затем растут. Для выявления причин этого всех детей разделили на 3 группы в зависимости от исхода: 1 – «здоровые» (дети с элиминацией специфических антител в возрасте до 18 месяцев); 2 – «латентные» (транзиторная вирусемия с минимальными клиническими проявлениями и исходом в выздоровление и острый гепатит С с исходом в выздоровление); 3 – «хроники» (исход в хронический гепатит С). Медианы, квартили и размахи показателей детей в трехмесячных периодах: В 1 группе (без перинатального инфицирования HCV) – снижение показателей до референсных к воз-

расту 10 месяцев. В 3 группе (ХГС): спад показателей в первые 4 месяца (за счет элиминации материнских антител), затем рост до исходных уровней с колебаниями в пределах высоких значений.

Анализ зависимости центральных тенденций (медиан и средних) и индивидуальных значений показателей от возраста детей показал, что в общем виде эта зависимость у детей в группах 1 и 2 может быть представлена в виде схематизированной кривой, состоящей из трех участков (рис.).

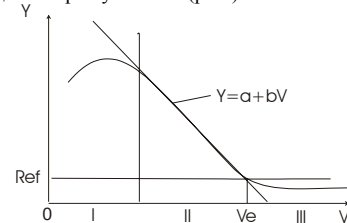


Рис. Анализ зависимости индивидуальных значений показателей от возраста детей

Участок I кривой нелинейный, иногда происходит некоторое увеличение показателя до максимального значения. Продолжительность первого участка обычно составляет 2-3 месяца после рождения ребенка. На участке II происходит систематическое уменьшение показателя до значения, близкого к норме. Анализ многочисленных графиков показал, что на этом участке зависимость показателя от возраста может быть аппроксимирована прямой, пересекающей горизонтальную линию референсного значения (предельного значения нормы) в точке с абсциссой, которую назвали условным возрастом элиминации показателя V_e . Границей II участка зависимости показателя от возраста может быть значение 8–12 месяцев. На участке III кривая плавно изменяется, асимптотически приближаясь к постоянному значению для здоровых и выздоравливающих детей – к норме.

В группе 3 явно выраженных перечисленных участков зависимости показателя от возраста нет. Показатели снижаются, но медленнее, чем у детей 1 и 2 групп. У ряда детей вместо уменьшения уровня показателя наблюдается их увеличение, по крайней мере, в пределах периода обследований этих детей. Для оценки условного возраста элиминации показателя каждого ребенка, по данным результатов обследований этого ребенка, методом наименьших квадратов построили уравнения регрессии. В результате получили массивы значений условного возраста элиминации как случайной величины. Другим вариантом оценки возраста элиминации у детей разных групп может быть построение уравнения регрессии по значениям исследуемого показателя у всех детей этих групп. Такие уравнения регрессии используют больший объем информации, так как для их построения используются и те результаты обследования детей, по которым невозможно было построить индивидуальные уравнения регрессии (мало данных).

В группах детей 1 и 2 выделены возрастные интервалы, в пределах которых принималось линейным изменение значений показателей core и NS в среднем и определялись оценки коэффициентов уравнений регрессии. По установленным оценкам коэффициентов регрессии вычислялся условный возраст элиминации:

$$V_e = \frac{Ref - a}{b},$$

где Ref (Ref_core и Ref_NS) – референсные значения для core и NS (= 1). Уравнения регрессии и ожидаемый срок элиминации по средним значениям демонстрируют статистически достоверную разницу в динамике anti-HCV IgG core и anti HCV IgG NS 3-5 (7 месяцев – для здоровых, 11 месяцев – для детей с транзиторной вирусемией, >31 месяца – при исходе в хронический гепатит С).

Выводы. У детей 1 и 2 групп средние значения показателей концентрации anti-HCV IgG core NS с возрастом уменьшаются до референсных значений (<1,0 о.е.) У детей 3 группы в первые месяцы жизни также отмечено уменьшение средних значений показателей, но с возраста 6-8 месяцев эти значения увеличиваются, затем периодически снижаются, но не достигают референсных значений и периодически вновь повышаются. Отличие переменной anti-HCV Ig NS 3-5 в группах 1 и 2 статистически значимо, что подтверждает правомерность установления диагноза и назначения терапии при минимальных клинико-лабораторных проявлениях инфекции для предупреждения исхо-

* Центр детской гепатологии (Детская горбольница № 3), Лаборатория диагностики вирусных гепатитов и ВИЧ (ГБ № 10), ТулГУ

да в ХГС. При оценке тех же показателей по общим уравнениям получены аналогичные результаты. Динамика показателя концентрации специфических антител к не- и структурным белкам HCV может служить подтверждением реализации перинатальной инфекции и назначения противовирусной терапии.

УДК 616-084; 616.36-002

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Г.Е.ХОЛОДНЯК, В.П.ВАСИЛЬЕВ, Ч.С.ПАВЛОВ, Р.С.ТРИФОНОВА, Л.А.УЛЬЯНОВА, В.А.КИРДЕЕВА, Ю.Ю.КУЗЬКО*

Предложен опыт организации и работы кабинета профилактики врожденных вирусных гепатитов в составе гастроэнтерологического центра. Проанализировано прогностическое значение для вертикальной трансмиссии различных маркеров вирусов гепатитов В, D (дельта), С. Установление диагноза определяло тактику ведения беременной с выявленными в скрининге HBsAg и/или anti-HCV, ведения и вскармливания новорожденного. В программе профилактики перинатального инфицирования младенцев в плане подготовки к планируемой беременности женщинам, больным хроническими вирусными гепатитами, рекомендуется комплексная противовирусная терапия. Перинатальная передача вируса гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) ребенку может происходить внутриутробно, во время родов или в постнатальный период [1]. Если инфицирование женщины вирусом гепатита В наступает в третьем триместре беременности, риск заболевания новорожденного может достигать 25-67 % [2]. Важное прогностическое значение имеет обнаружение HBe Ag. У детей, рожденных женщинами, у которых обнаружены одновременно HBs Ag и HBe Ag, документировано формирование персистирующей HBs-антигемии в 100%, у рожденных женщинами с HBsAg и anti-HBe, в 10% случаев [3]. Принципиальные различия в исходах инфицирования HBV новорожденных в зависимости от обнаружения у матери HBe Ag или anti-HBe дают основание считать их определение достоверным критерием прогноза.

При вирусном гепатите С установленными можно считать факторы риска вертикальной трансмиссии HCV: обнаружение у беременной женщины RNA HCV, высокая вирусная нагрузка [4], генотип 1. В городе Туле эпидемиологическая ситуация по гепатитам В и С у рожениц остается напряженной. У женщин, родивших младенцев с 1999 года по 2006 год, HBs-антигемия учтена в 345 случаях. Реализация перинатальной HBV-инфекции зарегистрирована за этот период у 5 детей. Тяжесть прогноза при врожденном гепатите В, угроза развития тяжелой клинической формы острого или хронического гепатита, возможность антенатального инфицирования и неэффективность иммунопрофилактики, требуют организации помощи женщинам с маркерами HBV для подготовки к беременности и родам.

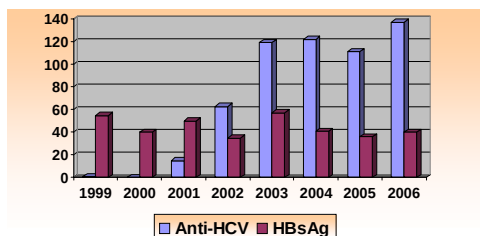


Рис. Результаты первичного скрининга на anti-HCV и HBsAg женщин, родивших младенцев в 1999–2006 гг. (абсолютные цифры)

Перинатальный механизм инфицирования приобретает значение и при HCV-инфекции. Интенсивность эпидемического процесса в период 1997–2002 гг. определялась возрастной группой 15–30 лет, в основном подростками, пострадавшими от применения наркотических средств. С 2001 года из их числа увеличивается количество женщин, родивших младенцев на фоне

HCV-инфекции, чаще впервые выявленной во время скрининга беременной, по 2006 год учтено 574 случая.

В связи со стабильно высоким уровнем инфицированности беременных вирусом гепатитов В и С и риском их вертикальной трансмиссии новорожденным актуальность проблемы становится все более значимой. Управлением здравоохранения города Тулы утверждены мероприятия по профилактике перинатальных гепатитов. В соответствии с приказом «О мерах по совершенствованию работы городского гастроэнтерологического центра горбольницы № 7» утверждена новая штатно-организационная структура центра – кабинет профилактики перинатальных (врожденных) гепатитов (КППГ). В штатное расписание введены должности врача-инфекциониста и медицинской сестры кабинета профилактики врожденных гепатитов. Инфекционист-гепатолог кабинета прошла специальную подготовку. В КППГ подлежат направлению женщины фертильного возраста с маркерами вирусных гепатитов. При необходимости использования специальных методик (определение репликативной активности вирусов, вирусной нагрузки, генотипа и других) материал забирается и в течение трех-четырех часов на основании действующего договора доставляется коммерческим медицинским центром в Центр молекулярной диагностики ЦНИИЗ МЗ РФ (Москва).

На кабинет возложено решение следующих задач: консультативный прием беременных по направлению врачей ЛПУ Тулы; оказание консультативной помощи в стационарах (по заявке инфекционных отделений, отделений патологии беременных и других); подготовка женщин с положительными маркерами вирусов гепатитов к планируемой беременности (в том числе проведение противовирусной терапии с целью снижения/подавления репликативной активности вируса); профилактическая и организационно-методическая работа; ведение учетно-отчетной документации. Приказом Управления здравоохранения определен порядок направления в стационары нуждающихся в госпитализации женщин. Обеспечена преемственность в работе кабинета профилактики врожденных вирусных гепатитов, учреждений службы родовспоможения, детского гепатологического центра, детских поликлиник.

Одна из задач кабинета – установление диагноза у женщин, направленных по поводу обнаружения маркеров вирусов гепатитов. С этой целью собирается эпидемиологический анамнез, оцениваются клинические анализы, активность АЛТ и АСТ. В случае обнаружения HBs Ag определяются также DNA HBV, HBe Ag, anti-HBe, в случаях положительных anti-HCV исследуется RNA HCV и генотип. По показаниям проводится УЗИ печени и селезенки, дуплексное сканирование. После обследования (при постановке на учет и на 30 неделе беременности) инфекционистом-гепатологом кабинета выдается диагностическое заключение с рекомендациями по тактике ведения беременной, ведения и вскармливания новорожденного. В 2003-2006 гг. под нашим наблюдением находилась 351 беременная с маркерами вируса гепатита С, у 223 из них антитела anti-HCV выявлены впервые в скрининге во время беременности. Маркер репликации вируса RNA HCV обнаружен у 156 (45%) лиц. У 5 женщин (1,4%) наряду с маркерами гепатита С выявлены и маркеры HBV. Коинфекция (HCV и HIV) учтена у 37 (10,5%), положительная реакция Вассермана – у 15 (4,3%), туберкулез – у 2 (0,6%) женщин. На прием психотропных препаратов указала 41 (11,7%) женщина. У 15 (4,3%) женщин хроническим гепатитом С болен супруг. Отсутствовала связь с HCV-инфекции с такими осложнениями, как угроза прерывания беременности (96 женщин, 27,3%), водянка (49–14%), гестоз (36 – 10,2%), пиелонефрит (40–11,4%), анемия (53–15%). У 32 (9%) пациенток беременность закончилась преждевременными родами, у 37 (10,5%) были оперативные роды. Принято считать, что инфицированность вирусом гепатитов не влияет на течение и исходы беременности, не увеличивает риска самопроизвольных абортов, не ведет к учащению врожденных уродств. Однако наличие активности хронического заболевания печени, стадия (гепатит, цирроз) определяют риск возникновения осложнений течения самой беременности и неблагоприятных исходов для плода, в т.ч. трансмиссию вирусов. По данным [5], при активном хроническом вирусном гепатите, особенно на стадии цирроза печени, отмечается риск развития гестоза, недонашивания беременности, повышена перинатальная смертность.

Женщинам фертильного возраста, больным хроническим вирусным гепатитом, по показаниям до планируемой беременности должна проводиться противовирусная терапия, что поможет

* Упр-е здравоохранения, гепатологический центр ДГБ №3, ГПСЭН, Тула, Гастроэнтерологический центр ГБ № 7, ММА им. И.М.Сеченова