

УДК 616.36-002-036.12-053.2-036.22

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

И.А. Евплова¹, Н.Е. Сенягина², В.И. Ершов¹,

¹ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора», ²ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»

Евплова Ирина Алексеевна – e-mail: evplova@yandex.ru

Дана характеристика детей с неопределенными результатами на антитела к вирусу гепатита С (HCV) и больных хроническим гепатитом С с различной активностью репликации вируса. Сравнивались риск инфицирования, пути передачи возбудителя, результаты УЗИ-сканирования, частота и характер патологии желудочно-кишечного тракта и других сопутствующих заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о скрытом течении HCV-инфекции и имеющемся иммунном дисбалансе в организме детей с изолированным выявлением антител к неструктурным NS3- или NS4-антигенам вируса.

Ключевые слова: неопределенные результаты на антитела к вирусу гепатита С, скрытая HCV-инфекция.

There is given a characteristic of children, whos antibody results for hepatitis C virus (HCV) are indeterminate and also patients with chronic hepatitis C with different activity of viral replication. Risk of infection, path of transmission of pathogen, results of ultrasonography, frequency and type of pathology gastrointestinal tract and other accompanying diseases were compared. Obtain data witness to occult HCV- infection and imbalance of immunity childrens' organism with isolated antibody to nonstructural NS3- or NS4-antigen for virus.

Key words: indeterminate antibody results for hepatitis C virus (HCV), occult HCV-infection.

Вирусом гепатита С инфицировано более 3% населения Земли (National Institutes of Health, 2002). Широкое распространение, хронизация инфекционного процесса в 70–80% случаев с частым переходом через 20–30 лет в терминальную стадию, отсутствие специфической профилактики, высокая стоимость и недостаточная эффективность лечения определяют необходимость ранней диагностики заболевания с последующим диспансерным наблюдением инфицированных. При длительном малосимптомном течении с отсутствием характерных клинических признаков особое значение для выявления случаев гепатита С (ГС) приобретает специфическая лабораторная диагностика. В настоящее время как в нашей стране, так и в мире алгоритм лабораторного исследования включает первичное тестирование сывороток крови на суммарные антитела к антигенам вируса гепатита С (HCV) с последующим подтверждением положительного результата скрининга с помощью определения антител к отдельным вирусспецифическим белкам – структурному core-Ag и неструктурным NS3-, NS4-, NS5- Ag. С началом массового скрининга перед исследователями возникла проблема интерпретации «неопределенных» результатов (НР) при использовании подтверждающих тестов. Согласно критериям, внесенным в инструкции к некоторым тест-системам, изолированное выявление антител к одному из неструктурных белков вируса не дает точного ответа о позитивности сыворотки. В этих случаях допускается возможность получения ложноположительных результатов, обусловленных неспецифическим реагированием рекомбинантных антигенов и синтетических пептидов, входящих в состав диагностикумов, с белками сыворотки крови. В то же время, по имеющимся в литературе данным, вирус гепатита С способен индуцировать различный по интенсивности гуморальный ответ – от полного отсутствия специфических антител при наличии РНК вируса только в клетках печени и моноядерных клетках периферической крови [1] до полного спектра антител к структурным и неструктурным белкам при высокой концентрации РНК HCV в крови. Следует отметить, что лишь у 60–75% лиц с выявленными антителами удается определить РНК методом ПЦР [2]. При наличии в сыворотках крови изолированных антител к неструктурным белкам вируса РНК HCV, как правило, не выявляется [3]. Возможным объяснением этого факта может быть экспрессии генома вируса ниже порога чувствительности используемых вариантов обратнотранскриптазной ПЦР [4], сохранение вируса в иммунологически привилегированных зонах [4, 5]. По данным литературы лица с НР составляют до 1/3 серопозитивных обследованных [6, 7, 8]. Эта группа не учитывается при проведении эпидемиологического надзора за вирусным гепатитом С, фактически отсутствуют указания о регистрации таких лиц, необходимости и длительности диспансерного наблюдения.

Известно, что исход контакта с вирусом ГС в значительной степени зависит от состояния иммунной системы организма

на момент инфицирования. Считается, что спонтанное выздоровление при гепатите С у взрослых составляет около 20%, у детей частота саморазрешения от инфекции выше, достигая 70% у пациентов в возрасте до 20 лет [9]. В то же время имеются сведения о том, что клиническое и вирусологическое саморазрешение HCV-инфекции не означает полной эрадикации вируса, персистенция которого в минимальных количествах сохраняется под контролем иммунного ответа [5]. Так, у отвечающих на интерферонотерапию пациентов при отсутствии РНК HCV в сыворотке крови вирус остается в латентном состоянии в ткани печени [4]. Кроме того, особенности иммунитета у детей, его формирование и адаптация к агрессивной внешней среде, скорее свидетельствуют о меньших возможностях для эрадикации вируса ГС по сравнению со взрослыми – показатели инфекционной заболеваемости в детском возрасте в 3 раза выше, чем у взрослых. Кроме того, около 10% детей болеют еще чаще, они составляют группу так называемых «часто болеющих детей» (ЧБД) [10]. Рецидивирующие респираторные инфекции способствуют возникновению хронической бронхолегочной патологии, являются причинами острых и хронических синуситов, тонзиллитов, отитов, формируют аллергическую патологию, приводят к вторичной иммуносупрессии [10, 11]. Имеются данные, что даже в клинически благополучном периоде у часто болеющих детей сохраняются признаки дисфункции клеточного иммунитета в виде снижения Т- и В-лимфоцитов, уменьшение продукции γ -интерферона и более чем у 80% детей отмечается снижение функциональной активности фагоцитов [12].

Все вышеизложенное определяет необходимость изучения лиц с НР для решения вопроса об имевшемся контакте с возбудителем и выяснения возможных причин ограниченного вирусспецифического иммунного ответа.

Цель работы: сравнительная клинко-эпидемиологическая характеристика с учетом сопутствующей патологии детей с «неопределенными» результатами и больных хроническим гепатитом С с различной активностью репликации вируса.

Материалы и методы.

В исследование были включены 36 детей с неопределенным результатом на антитела к ВГС, 39 детей больных хроническим гепатитом С (ХГС) с высокой (РНК+) и 21 больной ХГС с низкой (РНК-) активностью репликации вируса. У больных ХГС детей в сыворотке крови присутствовали антитела к структурному (core) и/или неструктурным (NS3, NS4, NS5) антигенам вируса. У пациентов с высокой активностью репликации вируса генетический материал был выявлен методом ОТ-ПЦР с детекцией продуктов амплификации в электрофорезе, среди детей с низкой репликацией генетический материал вируса не обнаружен. Неопределенным считался результат серологического исследования при выявлении антител только к одному из неструктурных NS3- или NS4-белкам. Среди детей с НР РНК HCV в

сыворотке крови не обнаружена. Для изучения частоты и характера сопутствующих заболеваний были использованы данные выписных эпикризов из инфекционного и соматического стационаров, а также результаты опроса родителей с помощью специально разработанных анкет. Для оценки состояния гепатобилиарной системы, селезенки и поджелудочной железы изучены результаты ультразвукового сканирования, проведенного 20 детям с НР и 46 больным ХГС с различной активностью репликации вируса гепатита С. Риск инфицирования и структура путей передачи ВГС оценивались у 30 детей с НР и 55 больных ХГС с разной активностью репликации вируса на основе данных эпидемиологического анамнеза, собранных за период жизни детей до момента выявления маркеров инфекции или регистрации заболевания.

В работе применяли коммерческие ИФА-тест-системы отечественных производителей (НПО «Диагностические системы», ЗАО «Вектор-Бест»). ПЦР-диагностика осуществлялась с помощью набора «АмплиСенс HCV» (ЦНИИЭ МЗ РФ, г. Москва).

Для статистической оценки результатов подсчитывалась стандартная ошибка среднего m для малой выборки, оценка значимости различий проводилась с помощью определения p по общепринятой методике.

Результаты и обсуждение

Анализ путей передачи инфекции показал, что в группе детей больных ХГС (РНК+) наиболее значимыми способами инфицирования были перинатальная передача ($50,0 \pm 8,1\%$) и гемотрансфузии ($34,2 \pm 7,7\%$), множественные лечебно-диагностические манипуляции и употребление психоактивных веществ регистрировались одинаково часто – в $7,9 \pm 4,4\%$ случаев (рис. 1). Дети больные ХГС (РНК-) преимущественно инфицировались при переливании крови ($35,3 \pm 11,9\%$) и проведении множественных лечебно-диагностических манипуляций в ЛПУ ($35,3 \pm 11,9\%$). Остальные пути передачи в этой группе распределились следующим образом – возможность заражения как при оперативных вмешательствах, так и в семье имели $11,8 \pm 8,1\%$ детей, перинатальная передача вируса реализовалась в $5,9 \pm 5,9\%$ случаев. Среди детей с НР чаще регистрировались множественные лечебно-диагностические манипуляции – у $50,0 \pm 9,1\%$, операции – в $23,3 \pm 7,7\%$ случаев, столько же родились от матерей больных хроническим ГС, у $3,3 \pm 3,3\%$ детей источник инфекции был в семье (больной ХГ В+С отец).

Таким образом, возможность инфицирования имели все наблюдаемые дети. Однако значимость путей передачи среди больных ХГС с разной активностью репликации вируса и детей с неопределенным результатом неодинакова. Так, более чем 1/3 детей больных ХГС как с высокой, так и с низкой репликацией вируса до выявления заболевания имели переливания крови и, возможно, получили большую дозу возбудителя. Причем в анамнезе детей с НР гемотрансфузий не было. В то же время регистрация у детей больных ХГС (РНК-) множественных парентеральных манипуляций в

условиях ЛПУ объединяет их с группой детей с НР, у которых вероятность этого пути передачи была наиболее значимой, что обуславливает меньшую инфицирующую дозу по сравнению с гемотрансфузиями.

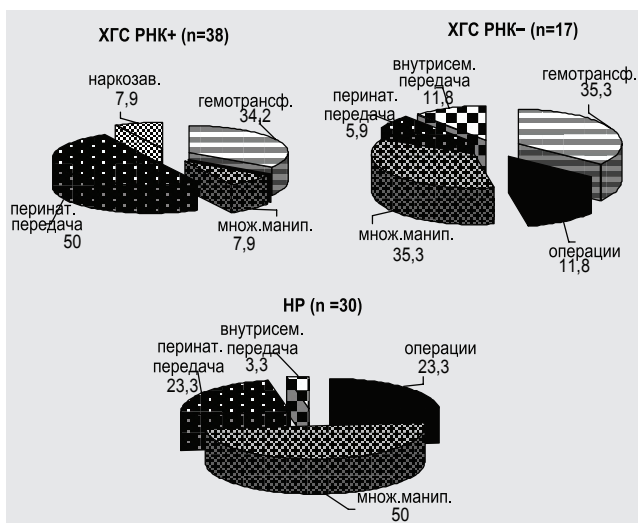


РИС. 1.

Структура путей передачи у детей с НР и больных ХГС с различной активностью репликации вируса.

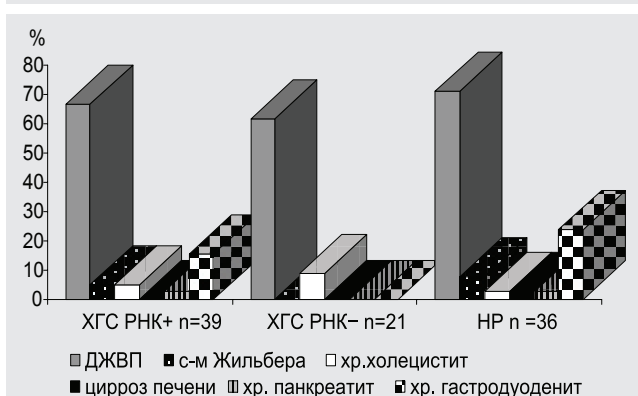


РИС. 2.

Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с НР и больных ХГС с различной активностью репликации вируса.

Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта как у детей с НР, так и среди больных ХГС с высокой и низкой репликацией вируса чаще всего встречалась дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) – $71,1 \pm 7,4\%$, $66,7 \pm 7,5\%$ и $61,9 \pm 10,9\%$ соответственно (рис. 2). Хронический гастродуоденит выявлялся только в группе детей с НР и больных ХГС (РНК+) – $15,4 \pm 5,8\%$ и $23,7 \pm 6,9\%$ соответственно. Случай цирроза печени зарегистрирован у одного ребенка с изолированным выявлением NS3-антител на фоне хронического гепатита В + D с высокой биохимической активностью и репликацией ДНК вируса гепатита дельта. Кроме того, в единичных случаях у всех наблюдаемых детей диагностирован хронический холецистит. По результатам ультразвукового исследования признаки поражения печени (гепатомегалия, структурные изменения паренхимы печени) отмечались у 3/4 больных ХГС (РНК+) и у более половины детей с

НР и больных ХГС (РНК-) – $60,0 \pm 11,0\%$ и $57,1 \pm 13,7$ соответственно (рис. 3). Обращает на себя внимание, высокая частота увеличения селезенки у детей с НР, сопоставимая с таковой у детей ХГС (РНК+) – $25,0 \pm 9,7\%$ и максимальные значения частоты патологических изменений поджелудочной железы ($45,0 \pm 11,1\%$) в этой группе детей. Полученные результаты можно расценивать как внепеченочные проявления ГС у детей больных ХГС и детей с НР.



РИС. 3.

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости у детей с НР и больных ХГС с различной активностью репликации вируса.

Что касается другой сопутствующей патологии, то наиболее часто у всех наблюдаемых детей отмечались рецидивирующие заболевания респираторного тракта (группа ЧБД). Однако частота их встречаемости различна среди детей с НР и больных ХГС с разной активностью репликации вируса. У детей с НР рецидивирующие заболевания респираторного тракта регистрировались в $50,0 \pm 8,3\%$, что значительно чаще, чем среди больных ХГС (РНК+) – $17,9 \pm 6,1\%$, $p < 0,001$ и ХГС (РНК-) – $23,8 \pm 9,5\%$, $p < 0,05$. Заболевания ЛОР-органов чаще по сравнению с другими группами детей регистрировались среди больных ХГС (РНК-) – $28,6 \pm 10,1\%$. Следует отметить, что разграничение группы ЧБД и детей с ЛОР-патологией в определенной степени условно, поскольку формирование таких заболеваний, как хронические тонзиллиты и аденоидиты, происходит в ответ на частые инфекционно-воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии и, наоборот, хронические очаги инфекции в верхних дыхательных путях провоцируют частые обострения заболеваний респираторного тракта. В сумме частота этих заболеваний была одинакова у детей с НР и ХГС (РНК-) – $55,6 \pm 8,3\%$ и $52,4 \pm 11,2\%$ в отличие от таковой у детей больных ХГС (РНК+) – $20,5 \pm 6,5\%$, $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно. Аллергические заболевания (бронхиальная астма, atopический дерматит, поллиноз, крапивница) встречались среди детей с НР и ХГС (РНК-) в $27,8 \pm 7,5\%$ и $19,0 \pm 8,8\%$ соответственно и отсутствовали у детей с ХГС (РНК+). Кроме того, у детей с НР и больных ХГС встречались единичные случаи других заболеваний. Так, среди детей с

НР регистрировался лимфогранулематоз, хронический пиелонефрит, сахарный диабет, артрит, травмы; у детей больных ХГС (РНК-) – органические поражения головного мозга и хронический пиелонефрит, среди детей больных ХГС с высокой вирусной репликацией выявлялись органические поражения ЦНС, сахарный диабет, гипотиреоз, артрит.

Выводы

1. На основе данных эпидемиологического анамнеза установлен высокий риск инфицирования детей с изолированным выявлением антител к неструктурным NS3- и NS4-антигенам вируса ГС. Однако значимость различных путей передачи возбудителя у пациентов с НР и детей больных ХГС с разной активностью репликации вируса неодинакова.

2. Частота и характер желудочно-кишечных заболеваний, результаты УЗИ-сканирования у детей с НР – признаки поражения печени ($60,0\%$), спленомегалия ($25,0\%$), патологические изменения поджелудочной железы ($45,0\%$) – сопоставимы с таковыми у детей больных ХГС с различной репликацией вируса и свидетельствуют о скрытом течении HCV-инфекции.

3. Приведенные данные о характере и встречаемости сопутствующей патологии свидетельствуют об имеющемся в большинстве случаев иммунном дисбалансе у детей с НР и больных ХГС (РНК-), проявляющемся в виде рецидивирующих респираторных заболеваний, заболеваний ЛОР-органов, а также аллергической патологии в отличие от детей больных ХГС (РНК+), у которых эти заболевания встречаются значительно реже.

4. Отсутствие положительных результатов выявления РНК HCV в сыворотке крови методом ОТ-ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации у детей с НР и больных ХГС с низкой репликацией вируса требует поиска дополнительных методических подходов для повышения чувствительности используемого метода.



ЛИТЕРАТУРА

- Castillo I., Rodriguez-Inigo E., Bartolome J. et al. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection. Gut. 2005. Vol. 54. № 5. P. 682-685.
- Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Кузин С.Н. и др. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита С в Российской Федерации и пути совершенствования профилактики этой инфекции. Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: мат-лы VII Российской научно-практической конференции с международным участием. М. 2007. С. 168-171.
- Потапова А.А., Редченко Е.Б., Тогузов Р.Т. и др. Отсутствие РНК вируса гепатита С в сыворотках с неопределенными результатами исследования антител к вирусу гепатита С при массовом скрининге крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 6. С. 41-46.
- Лакина Е.И., Куц А.А. РНК вируса гепатита С в организме больных хроническим гепатитом С. Вопросы вирусологии. 2002. № 2. С. 4-11.
- Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С. Архив патологии. 2001. № 3. С. 54-59.
- Marcellin P., Martinot-Peignoux M., Elias A et al., Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus-seronegative and -seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay. J Infect Dis. 1994. Vol. 170. № 2. P. 433-435.
- Pawlotsky J M, Bastie A, Pellet C et al., Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus recombinant immunoblot assay. J Clin Microbiol. 1996. Vol. 34. № 1. P. 80-83.

8. Кругляк С.П., Мартынченко Ю.Н. Спектр антител к ВГС у лиц, употребляющих внутривенно психоактивные вещества. Новости «Вектор-Бест»: информационный бюллетень. 2005. № 1 (35). С. 4-6.

9. Исагулянц М.Г., Озерецковская Н.Н., Знойко О.О., Цыганова Е.В. Роль организма хозяина в спонтанном выздоровлении от вирусного гепатита С: состояние организма на момент инфекции. Вопросы вирусологии. 2008. № 2. С. 4-9.

10. Учайкин В.Ф., Конова С.Р., Введенская Т.П., Ильин А.Г. О профилактике инфекционных заболеваний у детей, в т.ч. воспитывающихся в образовательных, интернатных учреждениях (домах ребенка, детских домах, школах-интернатах, дошкольных образовательных учреждениях, школах и т.д.).

Детские инфекции. 2003. № 1. С. 6-9.

11. Николаева А.Ю., Шамшева О.В. Пути оптимизации иммунного ответа на вакцинацию у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2004. № 4. С. 38-40.

12. Чернова Н.Д., Кузьменко Л.Г., Смирнова Т.Н., Самсонова Е.И. Иммунокоррекция у часто болеющих детей в амбулаторной практике. Детские инфекции. 2004. № 2. С. 46-49.

13. Боковой А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. № 6. С. 34 – 38.