

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Луганск – 2022

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОМ УЧРЕЖДЕНИИ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (далее – ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»), г. Луганск.

Научные руководители: **Безкаравайный Борис Алексеевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»  
заведующий кафедрой педиатрии и детской хирургии

**Бобровицкая Антонина Ивановна**  
доктор медицинских наук, профессор  
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО  
профессор кафедры детских инфекционных болезней

Официальные оппоненты

Ведущая организация:

Защита состоится « » 2022 года в часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283048, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, 4 этаж, зал заседаний диссертационного совета.

Тел.: (062)344-41-51, факс: (062)344-40-01,

e-mail: [spec-sovet-01-009-01@dnmu.ru](mailto:spec-sovet-01-009-01@dnmu.ru), [sovetd01.009.01@mail.ru](mailto:sovetd01.009.01@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

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

В. В. Вустенко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 (НСV) и 400 млн. – вирусом гепатита В (НВV). Частота острого вирусного гепатита (В, С) 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 острым вирусным гепатитом С и рост частоты первично хронических форм болезни является прерогативой детского возраста (Скрипченко Н. В. и соавт., 2017; Шамшева О. В. и соавт., 2021).

Лидирующим путем инфицирования является перинатальный, течение гепатита 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 (НВV) дети раннего возраста в последующем имеют риск преждевременной смерти от осложнений (25,0 %); инфицированные вирусом гепатита С (НСV) – 40,0 % (Tang A. et al., 2018; Ахаладзе Д. Г., Рабаев Г. С., 2020).

В развитии вирусных гепатитов В и С у детей, особенно раннего возраста, признана определяющая роль иммунной системы. Доказано, что тяжесть болезни, особенности течения и исходы обусловлены характером иммунологического реагирования организма на острый вирусный гепатит В (57,0 %) и гепатит С (51,0 %), резистентностью к лекарственным препаратам новых стойких типов вирусов (90 %), малочисленным арсеналом противовирусной терапии (Connell L. E. et al., 2011, Быханова Е. А., 2012, Иноятова Ф. И. и соавт., 2016). Большие экономические затраты на реабилитацию определяют актуальность разработки инновационных подходов, направленных на повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий и предупреждение неблагоприятных исходов болезни.

**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 НВV и НCV-инфекции у детей: затяжное, хроническое течение болезни, носительство (НВsAg, НCV), 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, Волюнец 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 суппозиторий) и индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии в зависимости от возраста.

**Объект исследования:** клинический симптомокомплекс и иммуно-биологический статус детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) в фазе ремиссии, носительстве (HBsAg, HCV).

**Предмет исследования:** гемограмма, общий реактивный потенциал организма, индексы эндогенной интоксикации; клеточный и гуморальный иммунитет; цитокиновый профиль.

**Научная новизна.** Впервые для комплексной оценки общего реактивного потенциала (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), процессов тканевой деградаци 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 хроническом вирусном гепатите (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 хроническом вирусном гепатите (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 хроническом вирусном гепатите (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 деградации, уровня эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ), клеточного (Т- (CD3+, CD4+ и CD8+), гуморального (В-системы (IgA, IgM, IgG)) иммунитета, цитокинового профиля (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , 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 %, при вирусном гепатите С в 100 % случаев. Разновидность вируса не определяет формирование клинического варианта болезни. Преимущественно болеют дети дошкольного и школьного возраста (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 хроническом вирусном гепатите (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 микроглобулинами.

4. Выявлено достоверное снижение противовоспалительных интерлейкинов ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  на фоне увеличения ИЛ-1 $\beta$  в 6,0 раз, ИЛ-6 – в 4,8 (ХВГВ); ИЛ-1 $\beta$  – 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 $\beta$  был в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 2,3 (HBsAg); ИЛ-1 $\beta$  – 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 суппозиторий) 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 ГОУ 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 заболеваний 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 страницах печатного текста (основной объем – 141 страница), 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 (3 из которых занимают 3 полных страницы) и 13 рисунков (1 из которых занимает 1 полную страницу).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Методология и методы исследования.**

Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана и осуществлена программа исследования, состоящая из 3 этапов.

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. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в них.

В исследование было включено 186 детей в возрасте 1 мес. – 17 лет включительно. Первая группа – хронический вирусный гепатит В – 85, вторая группа – хронический вирусный гепатит С – 59; третья группа – носительство HBsAg – 20; четвертая группа – носительство HCV – 22. (Рисунок 1). Критериями включения явились: дети обоих полов в возрасте от 1 месяца до 17

лет включительно с хроническим вирусным гепатитом В и С. Все дети, включенные в исследование, сопоставимы по возрасту и полу. Критериями исключения стали: дети, имеющие тяжелую соматическую и врожденную патологию, онкологические заболевания, первичные иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекцию, гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Группой сравнения явились 30 условно здоровых детей (группа здоровья I и II А).

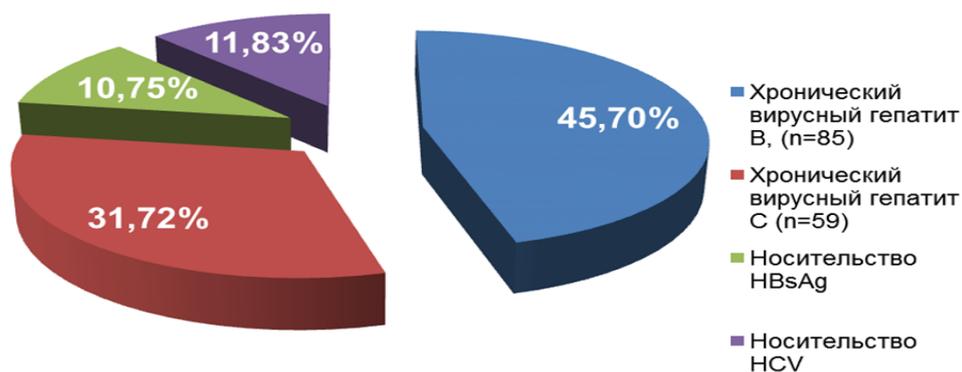


Рисунок 1 – Структура верифицированного парентерального гепатита у обследованных детей

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 на протяжении 10 лет. Изучение некоторых аспектов клинко-патогенетических - лабораторных особенностей и исходов острых вирусных гепатитов позволило выявить, что безжелтушные варианты вирусного гепатита наблюдались при остром вирусном гепатите В в 40,1%; при гепатите С в 100 %, то есть разновидность вируса по-видимому не определяет формирование варианта болезни. Преимущественно болели дети дошкольного и школьного возраста (ВГВ – 55,2%; ВГС – 92,0%) так как с одной стороны расширяются контакты подрастающего ребенка с внешней средой, вследствие чего увеличивается возможность инфицирования, с другой – наличие особенностей социально-экономического уровня жизни, возможность передачи вируса пренатально (in utero, или трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально (при уходе за ребенком). Сопоставление клинко-лабораторных параметров не позволили выявить какие-либо особенности, позволяющие дифференцировать различные формы острого вирусного гепатита - имелись лишь различия в длительности инкубационного периода; наличие в анамнезе контактов в детских коллективах; случайные выявления HBsAg, ДНК HBV и РНК HCV, что позволило с большей вероятностью заподозрить вирусный гепатит (В, С). Формирование хронического течения болезни наблюдалось при остром вирусном гепатите В в 57% случаев, гепатите С в 51%, что требует

оптимизации 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) для прогнозирования неблагоприятных исходов, дифференцированного подхода к проведению адекватной профилактической терапии в амбулаторных условиях.

На II этапе у 144 детей изучены клиничко-патогенетические особенности хронических вирусных гепатитов (В, С) в фазе ремиссии, позволило установить значимость различных факторов в патогенезе заболевания: а) со стороны матери: передача вируса от матери ребенку в 45,8 % при ХВГВ, в 18,8 % при ХВГС, инфицированность в III триместре беременности 18,8 % и 6,7 %, соответственно; б) со стороны ребенка – недоношенность (23,2 %), затяжная гипербилирубинемия (100 %), отсутствие вакцинации против гепатита В (100 %). Перинатальная HBV- и HCV-инфекция у детей протекала преимущественно персистентно с маловыраженными клиническими проявлениями и характеризовалась в последующем формированием первичного хронического вирусного гепатита.

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 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, Ф1-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, генотипирование); неинвазивный тест, основанный на анализе крови APRI (сывороточный тест, основанный на индексе соотношения показателя АСТ и количества тромбоцитов), УЗИ печени.

В качестве первичного носителя информации нами была разработана унифицированная карта. Она включала результаты комплексного клиничко-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, течении 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 гемограммы 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-20Plus.

Иммунологические методы исследования включали определение показателей клеточного, гуморального иммунитета и факторов естественной резистентности организма, цитокинового профиля. Для оценки гуморального иммунитета проводили количественное определение иммуноглобулинов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу Манчини.

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- $\alpha$ . Методом ИФА с использованием ИФА тест системы «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) определяли содержание ИФН- $\gamma$ .

Из группы интерлейкинов определяли ИЛ-1  $\beta$  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». Показатели сравнивались с контрольной группой условно-здоровых детей.

С помощью иммунологических методов ИФА и полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли маркеры хронических вирусных гепатитов В, С.

**Статистическая обработка результатов исследования.** Первичная медицинская информация 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 ( $\sigma^2$ ) 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 тесноты 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  $\chi^2$  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.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При анализе клинических данных у 144 детей, находящихся в фазе ремиссии, установлено, что самочувствие в 44,4 % случаев (64 детей) оставалось удовлетворительным: при ХВГВ – в 42,4 % случаев (36 детей); при ХВГС – в 47,5 % случаев (28 детей). Дети жалоб не предъявляли, вели себя активно в играх и на занятиях и не чувствовали недомогания.

В 55,6 % случаев (80 детей) ведущими жалобами при ХВГВ были: утомляемость – 68,3 % (58 детей), снижение аппетита – 22,4 % (19 детей), запоры – 16,5 % (14 детей), боли в правом подреберье – 12,9 % (11 детей); при ХВГС – 81,3 % (48 детей), 25,4 % (15 детей), 27,1 % (16 детей), 18,7% (11 детей), соответственно. Школьная успеваемость хорошая или отличная

наблюдалась в 47,9 % случаев (у 69 детей). Кроме этого, в 65,2 % случаев (94 детей) нами зарегистрировано увеличение правой доли печени ( $1,1 \pm 0,3$  см), 8,3 % (12 детей) – печень плотная, 14,5 % (21 ребенок) – средней плотности и реже – увеличение селезенки (15,2 % случаев).

У всех детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) содержание НЭК периферической крови соответствовало уровню условно-здоровых детей. Уровень КФП превышал физиологический уровень: на 52,84 % (ХВГВ) и 109,0 % (ХВГС); на 20,7 % (носительство HBsAg) и 24,6 % (носительство HCV) статистически достоверно ( $p < 0,05$ ). Показатель 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 ( $p < 0,05$ ). 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 ( $p < 0,05$ ). (Рисунок 2).

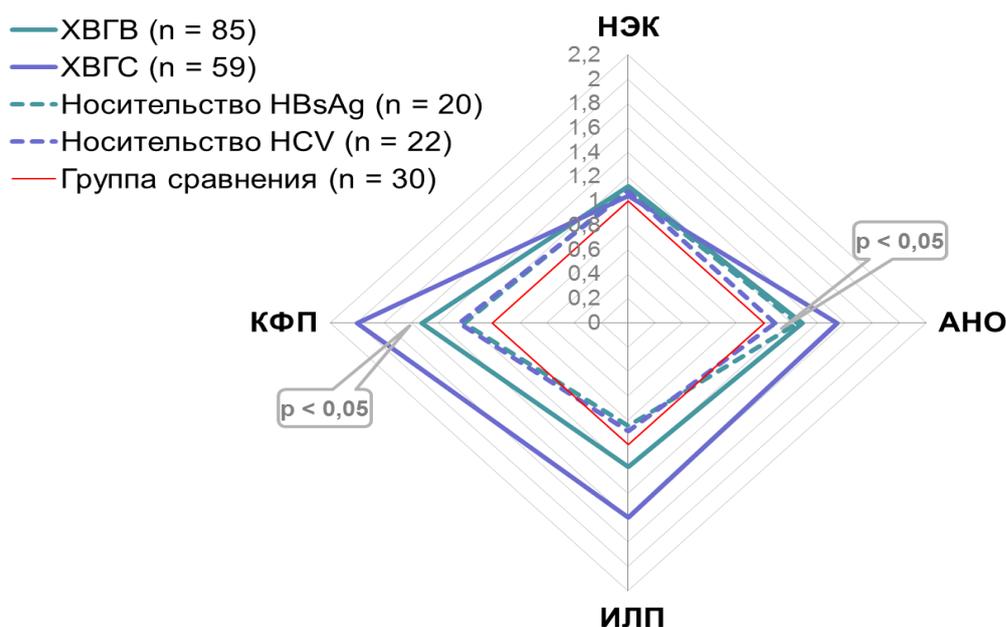


Рисунок 2 – Показатели общего реактивного потенциала организма у детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), нормированные по показателям условно здоровых детей

Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм) характеризовался снижением: на 16,6 % (ХВГВ), 21,4 % (ХВГС); носительство – 14,3 % (HBsAg), 9,5 % (HCV) на фоне нормальных показателей ЛИИ. У всех детей реактивный ответ нейтрофилов (РОН) сохранялся в пределах физиологического уровня так как показатели статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). Индекс резистентности организма (ИРО) был снижен: на 69,2% (ХВГВ), 74,2% (ХВГС); носительство – 72,2% (HBsAg), 67,0% (HCV) статистически

достоверно ( $p > 0,05$ ). Отмечалось снижение индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК): на 14,5 % (ХВГВ), 24,8 % (ХВГС); носительство – 8,6 % (HBsAg), 6,7 % (HCV). В показателях лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ) и индекса Гаркави (ИГ) наблюдалось 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) (Рисунок 3).

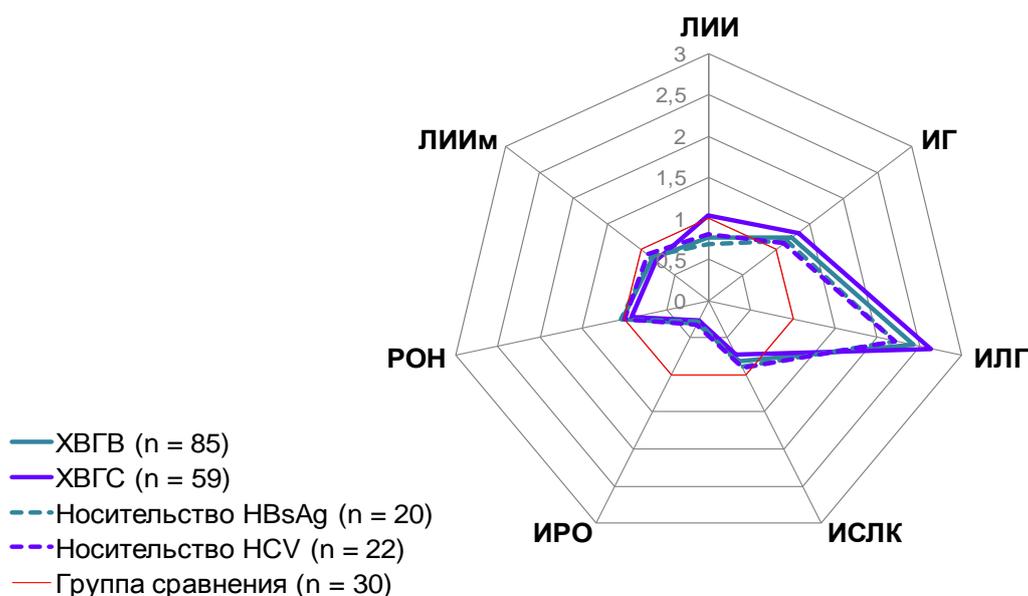


Рисунок 3 – Индексы расширенной гемогаммы у детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), нормированные по показателям условно здоровых детей

У всех детей хронический вирусный гепатит характеризовался 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) также характеризовался снижением: на 16,8 % (ХВГВ), 22,8 % (ХВГС); носительство – 9,9 % (HBsAg), 8,9 % (HCV).

Ядерный индекс эндогенной интоксикации (ЯИЭ) был увеличен по сравнению с показателями условно здоровых детей ( $p < 0,05$ ): на 30,0 % (ХВГВ), 25,0 % (ХВГС); носительство – 60,0 % (HBsAg), 15,0 % (HCV) (Рисунок 4).

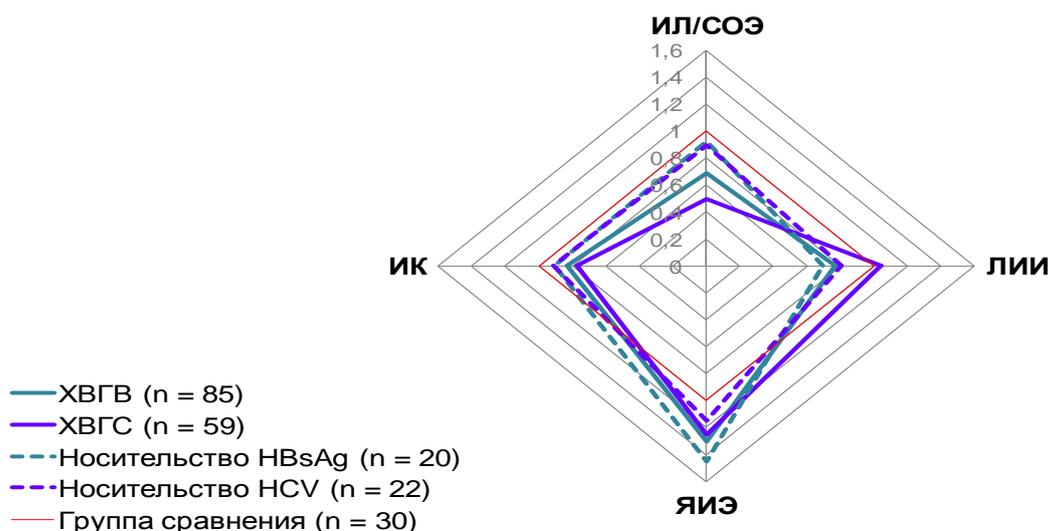


Рисунок 4 – Интегральные индексы эндогенной интоксикации у детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), нормированные по показателям условно здоровых детей

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 5).

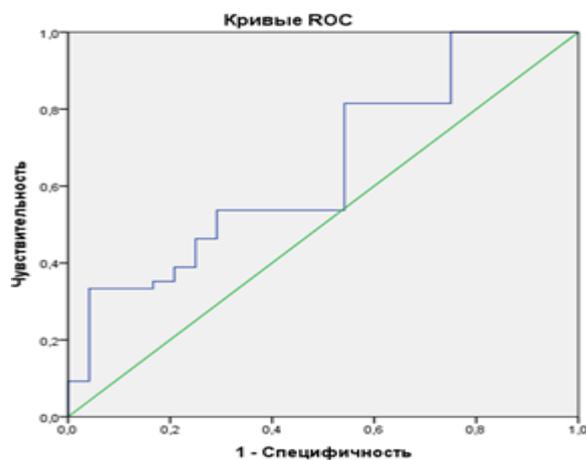


Рисунок 5 – ROC-кривая риска развития эндогенной интоксикации у детей с ХВГВ (Se 76 %, Sp 72 %)

У детей с ХВГС при значении ИК ниже 0,85 в 78 % случаев существует риск развития эндогенной интоксикации (Рисунок 6).

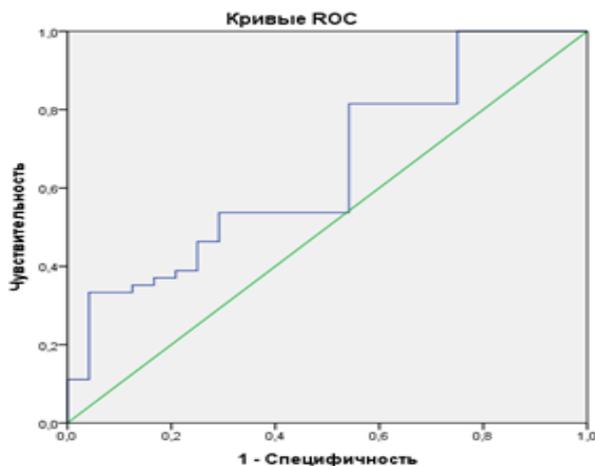


Рисунок 6 – ROC-кривая риска развития эндогенной интоксикации у детей с ХВГС (Se 78 %, Sp 79 %)

Нами выявлено у всех детей снижение при ХВГВ: CD3+ на 21,1 %, CD4+ – 15,2 %, CD8+ – 7,9 %, индекса CD4+/CD8+ – 28,4 % ( $p < 0,05$ ); при ХВГС: CD3+ на 18,6 %, CD4+ – 12,05 %, CD8+ – 15,8 %, индекса CD4+/CD8+ – 15,2 % ( $p < 0,05$ ); при носительстве (HBsAg, HCV) 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+), соответственно ( $p < 0,05$ ).

Спектр показателей В-системы иммунитета имел разнонаправленность. При ХВГВ в стадии ремиссии выявлено повышение иммуноглобулинов IgA на 11,6 %, IgM – 12,7 %, IgG – 30,6 %; при ХВГС 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 % ( $p < 0,05$ ). 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 ( $p < 0,05$ ).

У детей при вирусном гепатите (B, C) наблюдалось снижение противовоспалительных интерлейкинов: ИФН- $\alpha$  на 47,8 %, ИФН- $\gamma$  на 45,9 % (ХВГВ); ИФН- $\alpha$  на 45,7 %, ИФН- $\gamma$  на 31,9 % (ХВГС) на фоне увеличения провоспалительных интерлейкинов в 6,0 раз ИЛ-1 $\beta$ , в 4,8 раза – ИЛ-6 (ХВГВ); в 4,0 раза – ИЛ-1 $\beta$ , в 3,1 раза – ИЛ-6 (ХВГС) статистически значимо ( $p < 0,05$ ). При носительстве сохранялись увеличенными только провоспалительные цитокины: ИЛ-1 $\beta$  в 2,5 раза и ИЛ-6 в 2,3 (HBsAg); ИЛ-1 $\beta$  в 2,2 раза и ИЛ-6 в 1,9 (HCV), соответственно ( $p < 0,05$ ).

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 (подкожно и в виде ректальных суппозиторий) и индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в лечении хронических вирусных гепатитов в амбулаторных условиях позволило приостановить патологический процесс в гепатоцитах и улучшить прогноз в результате прямого противовирусного, иммуномодулирующего и антифибротического действия препарата.

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 и С было 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 интерфероном альфа-2b в виде ректальных суппозиторий, из них у 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; у 12 (9,0 %) детей 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 интерферон альфа-2b: подкожно – 0,69 %, в виде ректальных суппозиторий – 2,77 % и индуктора эндогенного интерферона (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 таблетированной формы у 6,94 % детей; отсутствие устойчивого ответа на лечение у 3 (2,08 %) детей (в виде ректальных суппозиториях – 0,69 %, таблетки – 1,39 %).

При проведении 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 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 % (ХВГВ) и 98,31 % детей (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 10 (ХВГВ) и 110 (ХВГС) раз; в виде свечей в 100 (ХВГВ) и в 72 (ХВГС) раз; в виде таблетки в 83 (ХВГВ) и 100 (ХВГС) раз 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 – на 44,7 %, ГлДГ – на 32,2 %, ЛДГ – на 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 суппозиториях у 32 детей способствовало снижению: АлАТ на 42,2 %, АсАТ – на 24,9 % (ХВГВ); АлАТ – на 48,4 %, АсАТ – на 50,9 % (ХВГС); индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме (58 детей): АлАТ – на 55,5 % и АсАТ – на 37,7 % (ХВГВ), АлАТ – на 50,3 % и АсАТ – на 16,0 % (ХВГС) на фоне нормальных показателей ГлДГ и ЛДГ ( $p < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной задачи современной педиатрии. Объективная оценка клинико-лабораторных параметров у всех детей при хроническом вирусном гепатите (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.

## ВЫВОДЫ

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- $\alpha$  на 47,8 %, ИФН- $\gamma$  – 45,9 % при ХВГВ; ИФН- $\alpha$  – 45,7 %, ИФН- $\gamma$  – 31,9 % при ХВГС на фоне увеличения провоспалительных интерлейкинов: в 6,0 раз – ИЛ-1 $\beta$ , 4,8 раз – ИЛ-6 (ХВГВ) и в 4,0 раза – ИЛ-1 $\beta$ , в 3,1 раза – ИЛ-6 (ХВГС). При носительстве сохраняется увеличенным содержание только провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$  в 2,5 раза и ИЛ-6 в 2,3 (HBsAg); ИЛ-1 $\beta$  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 7).



Рисунок 7 – 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, коэффициента 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 м<sup>2</sup> 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.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

***Публикации, в которых изложены основные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ЛНР (статьи):***

1. Клинико-лабораторные особенности НВ – вирусной инфекции у детей от матерей с острым гепатитом В / О. Н. Долгошапко, Б. А. Безкаравайный, Д. А. Бессонов, А. И. Бобровицкая, **Л. А. Захарова** // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. – Луганск, 2018. – № 4 (148). – С. 120–124. *(Диссертант самостоятельно собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*

2. Эффективность противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах В и С у детей / А. И. Бобровицкая, Б. А. Безкаравайный, **Л. А. Захарова**, Е. С. Карачаева // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. – Луганск, 2020. – № 4 (160). – С. 27–30. *(Диссертант собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*

***Публикация, в которой изложены основные результаты диссертации, в рецензируемом издании ВАК Минобрнауки РФ (статья):***

3. Бобровицкая, А. И. Клинико-лабораторная характеристика новорожденных от матерей, переболевших острым вирусным гепатитом В и особенности реабилитации / А. И. Бобровицкая, Б. А. Безкаравайный, **Л. А. Захарова** // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – Том 26, № 3. – С. 110–113. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*

***Публикация в нерецензируемом издании ЛНР (статья):***

4. Особенности активности трансаминаз крови новорожденных при зятяжной гипербилирубинемии / Б. А. Безкаравайный, **Л. А. Захарова**, А. И. Бобровицкая, Л. Х. Глазкова, А. А. Рябченко, Н. Н. Ордец, В. В. Шадрин // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных трудов. – 2018. – № 1 (145). – С. 9–14. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*

**Публикации в нелицензируемых изданиях РФ (статьи):**

5. Некоторые аспекты клинического течения и исходы острых вирусных гепатитов у детей / Р. Ф. Махмутов, **Л. А. Захарова**, А. И. Бобровицкая, Б. А. Безкаравайный // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 30-летию юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет» (г. Грозный, 22 октября 2020 г.) / Под ред. З. А. Саидова. – Грозный: Издательство Чеченского государственного университета, 2020. – С. 195–199. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу.)*

6. Бобровицкая, А. И. Иммунологические нарушения показателей клеточного и гуморального звена иммунитета при хроническом вирусном гепатите В или С у детей / А. И. Бобровицкая, **Л. А. Захарова**, Е. С. Карачаева // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 3 декабря 2020 года / Под ред. А. В. Силина, Л. Б. Гайковой. Ч. 1. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2020. – С. 211–216. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*

**Тезисы:**

7. **Захарова, Л. А.** Информативность гемограммы при вирусных гепатитах у детей / Л. А. Захарова, В. Ю. Заяц // Матеріали 75-ого міжнародного медичного конгресу молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». – Донецьк: «Каштан», 2013. – С. 201. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*
8. **Захарова, Л. А.** Эффективность противовирусной терапии при хронических гепатитах у детей / Л. А. Захарова, Н. А. Бабкина // Материалы 77-го Международного медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», посвященного 85-летию ДонНМУ. – Донецк, 2015. – С. 75. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*
9. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов у детей / А. И. Бобровицкая, Е. В. Золото, В. Г. Воробьева, Т. А. Романенко, **Л. А. Захарова** // Университетская клиника. Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука

- побеждать...болезнь». – 2017. – № 3 (24), Т. 2. – С. 10–13. *(Диссертант самостоятельно проанализировала литературу, собрала клинический материал, обобщила результаты статистического исследования.)*
10. **Захарова, Л. А.** Поствакцинальный период и алгоритм наблюдения вакцинированных против гепатита В / Л. А. Захарова, Д. А. Карпенко // Материалы 80-го Медицинского Конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2018. – С. 323–324. *(Диссертант самостоятельно провела ретроспективный анализ медицинской документации.)*
11. Использование противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах у детей / А. И. Бобровицкая, **Л. А. Захарова**, Л. П. Лепихова, А. Ю. Киселева // Университетская клиника. Приложение. Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь». 14–15 ноября 2019 года. – Донецк, 2019. – С. 62–63. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*
12. **Захарова, Л. А.** Информативность спектра органоспецифических энзимов при хронических вирусных гепатитах В и С в фазе ремиссии у детей / Л. А. Захарова, Б. А. Безкаравайный, А. И. Бобровицкая // Университетская клиника. Приложение. Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь», 12–13 ноября 2020 года. – Донецк, 2020. – С. 187–188. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*
13. **Захарова, Л. А.** Клинико-патогенетические особенности парентеральных гепатитов на современном этапе у детей / Л. А. Захарова, А. И. Бобровицкая, Б. А. Безкаравайный // Университетская клиника. Приложение II. Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать болезнь», 11–12 ноября 2021 года. – Донецк, 2021. – С. 184–185. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*

***Публикация в другом издании:***

14. Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, Б. А. Безкаравайный, **Л. А. Захарова** // Методические рекомендации. – 2020. – 35 с. *(Диссертант собрала клинический материал исследования, провела статистическую обработку данных исследования.)*

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНО – аллергическая настроенность организма  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
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  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
ЛИИм – лейкоцитарный индекс интоксикации модифицированный  
лимф. – лимфоциты  
моноц. – моноциты  
миелц. – миелоциты  
НЭК – нагрузочно-эритроцитарный коэффициент  
нейт. – нейтрофилы  
палоч. – палочкоядерные нейтрофилы  
плаз. – плазматические клетки  
РОН – реактивный ответ нейтрофилов  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
сегм. – сегментоядерные нейтрофилы  
ХВГВ – хронический вирусный гепатит В  
ХВГС – хронический вирусный гепатит С  
эоз. – эозинофилы  
юн. – юные нейтрофилы  
ЯИЭ – ядерный индекс эндогенной интоксикации  
Ig А – сывороточные иммуноглобулины А  
Ig М – сывороточные иммуноглобулины М  
Ig G – сывороточные иммуноглобулины G  
НВ – гемоглобин  
р – достоверность различия между показателями