

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:

Лагунова Наталья Владимировна
доктор медицинских наук, профессор
Институт «Медицинская академия имени
С. И. Георгиевского» федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского»
заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских
инфекционных болезней

Голубова Татьяна Федоровна
доктор медицинских наук, профессор
Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Республики Крым «Научно-
исследовательский институт детской курортологии,
физиотерапии и медицинской реабилитации»
директор

Ведущая организация:

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Псковский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации**

Защита состоится «15» июня 2022 года в 14:00 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, (062) 311-71-58; факс: (062) 344-40-01;

e-mail: спец-совет-01-009-01@dnmu.ru, 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 и иммуно-биохимический статус детей при хронических вирусных гепатитах В и С в фазе ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV).

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

Научная новизна. Впервые для комплексной оценки общего реактивного потенциала (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ) использованы неинвазивные методы обследования, что позволило оптимизировать информацию о характере воспалительного процесса в

организме при 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 дегенерации, 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- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6) позволит повысить эффективность реабилитации, предупредить развитие осложнения, неблагоприятных исходов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной задачи – оптимизация ранней дифференциальной диагностики, реабилитации хронических вирусных гепатитов (В, С) в стадии ремиссии, носительства (HBsAg, HCV). С целью предупреждения неблагоприятных исходов болезни следует выявлять наличие в анамнезе следующих факторов патогенеза заболевания: а) со стороны матери: передача вируса от матери ребенку, инфицированность в III триместре; б) со стороны ребенка: недоношенность, затяжная гипербилирубинемия, отсутствие вакцинации против гепатита В. Для своевременной диагностики, профилактики развития обострения, рецидива и неблагоприятно исхода болезни у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) в стадии ремиссии, носительства (HBsAg, HCV) рекомендуется проводить оценку показателей спектра органоспецифических энзимов (АлАТ, АсАТ, коэффициента де Ритиса, ГлДГ, ЛДГ), иммунологического мониторинга (Т- (CD3+, CD4+ и CD8+) и В-системы (IgA, IgM, IgG)), состояния общего реактивного потенциала по данным расширенной гемограммы (НЭК, КФП,

ИЛП, АНО), эндотоксикоза (ЛИИ, ИЛГ, ЯИЭ). В комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при хроническом вирусном гепатите (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) у детей целесообразно включение предложенного алгоритма наблюдения с определением показателей расширенной гемограммы. С целью прогнозирования развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С), носительстве (HBsAg, HCV) у детей, рекомендуется внедрение в работу практических врачей алгоритма дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С), носительства (HBsAg, HCV).

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Ретроспективное изучение некоторых клиничко-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 клиничского 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 клиничскими 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- α , ИФН- γ на фоне увеличения ИЛ-1 β в 6,0 раз, ИЛ-6 – в 4,8 (ХВГВ); ИЛ-1 β – в 4 раза, ИЛ-6 – в 3,1 раза (ХВГС) по сравнению с показателями условно здоровых детей ($p < 0,05$). При носительстве уровень ИЛ-1 β был в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 2,3 (HBsAg); ИЛ-1 β – в 2,2 раза и ИЛ-6 – в 1,9 раза (HCV) выше по сравнению с показателями условно здоровых детей, что свидетельствует о снижении противовирусной защиты организма ($p < 0,05$). Изменения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов и спектра органоспецифических энзимов свидетельствуют о незавершенности специфического воспалительного процесса.

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

6. Использование рекомбинантного интерферона альфа-2b (подкожно, в виде ректальных 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 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (02.02.2022, протокол № 6).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, проведен анализ клинико-лабораторных показателей, расчет и оценка индексов расширенной гемограммы, а также самостоятельно проведена статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и рекомендации. Диссертантом разработан алгоритм дифференцированного подхода к оценке клинико-патогенетических особенностей хронических вирусных гепатитов (В, С), носительство (HBsAg, HCV), даны методические рекомендации для практического здравоохранения, подготовлены публикации и выступления на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

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

Внедрение результатов работы. По результатам диссертации оформлены методические рекомендации «Опыт использования тилорона при

вирусных 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 диссертации. 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 4 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).

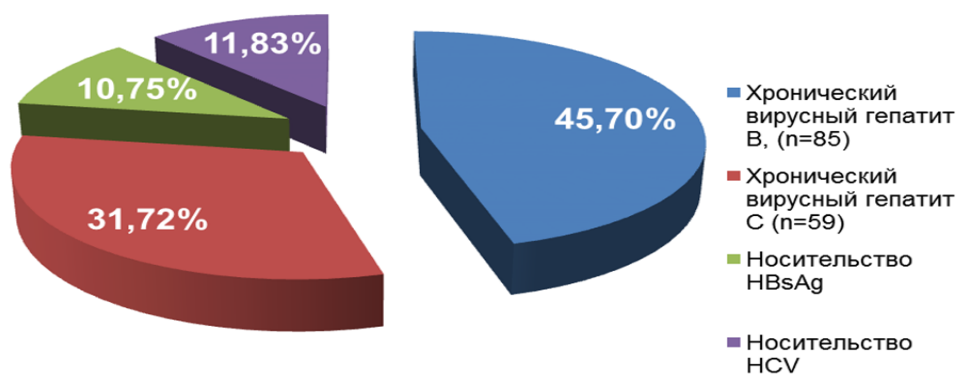


Рисунок 1 – Структура верифицированного парентерального гепатита у обследованных детей

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. Биохимические показатели крови: общий билирубин (прямой, непрямой), показатели трансаминаз (АлАТ, АсАТ) определяли с помощью анализатора-биохимического «АИ 480».

Иммунологическое исследование включало анализ отдельных звеньев иммунной системы – Т- и В-лимфоцитов (ЛФ), функционального состояния нейтрофилов. Определялись абсолютное число лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови; осуществлялось иммунофенотипирование лимфоцитов с индикацией абсолютного и относительного количества CD3+ (Т-лимфоцитов); CD4+ (Т-хелперов); CD8+ (Т-супрессоров); CD20+ (В-лимфоцитов); CD16+ (НКклеток), а также иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры) в прямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (МКА) («Becton coulter», Франция). Верификация ХВГ осуществлялась посредством выявления специфических серологических маркеров методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск) на микропланшетном ридере «Multiscan FC» («Termo Fisher», Финляндия): HBsAg, анти-HBc, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HBe, анти-HDV, анти-HDV IgM (для ХВГВ), анти-HCV, анти-HCV IgM, анти-HCV IgG, анти-HCV (для ХВГС).

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

Из группы интерлейкинов определяли ИЛ-1 β методом ИФА с помощью тест систем «Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и ИЛ-6 при помощи тест-системы «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на фотометре-анализаторе «Stat Fax 303 Plus». 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 (σ^2) и достоверного интервала ($M \pm 2\sigma^2$). Для каждого показателя проверяли соответствие распределения нормальному закону с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса. Парную проверку достоверности отличий значений параметров между контрольной и исследуемыми группами осуществляли t -критерием Стьюдента (t_{st}) для независимых выборок. Критерий Стьюдента использовался лишь для нормально распределенных показателей. Если распределение данных в изучаемых выборках отличалось от нормального, применяли не параметрический U -критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа связи между параметрическими показателями использовали методы корреляционного и регрессионного анализа. Связь между параметрами считалась сильной 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 χ^2 согласно методам статистического анализа таблиц сопряженности. Статистически значимой (достоверной) считалась вероятность различия выборок (p), превышающая 5 % (0,05).

С целью установления количественных закономерностей между изучаемыми показателями иммунобиологической реактивности организма проводился множественный корреляционный анализ с определением коэффициента детерминации, позволяющего оценить силу связи между ними. Достоинство такого анализа состоит в том, что выявляется относительная роль (доля) каждого исследуемого показателя в формировании общего уровня реактивного потенциала организма. Для оценки адекватности моделей использовали ROC-анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC-curve). В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Для количественной оценки эффективности терапии рассчитаны следующие показатели: снижение абсолютного риска неэффективности лечения; снижение относительного риска неэффективности лечения; число больных, которых необходимо лечить в течение заданного периода времени для достижения благоприятного исхода у одного пациента.

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).

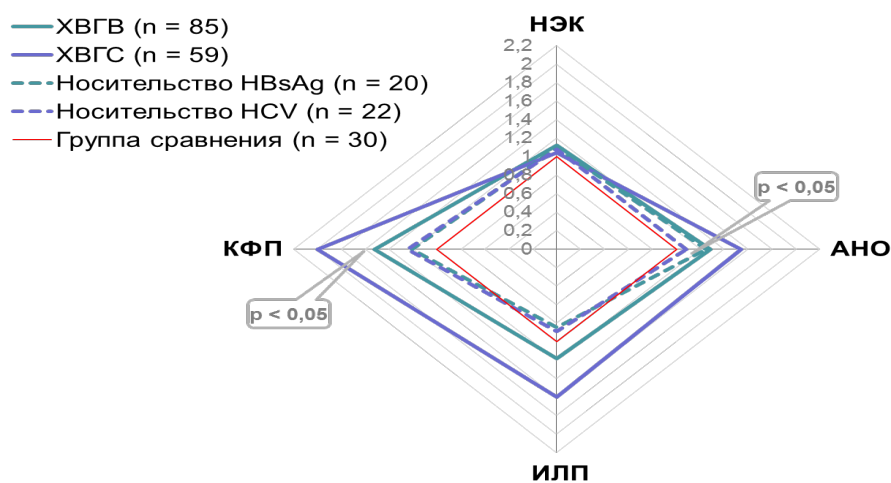


Рисунок 2 – Показатели общего реактивного потенциала организма у детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), нормированные по показателям условно здоровых детей

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).

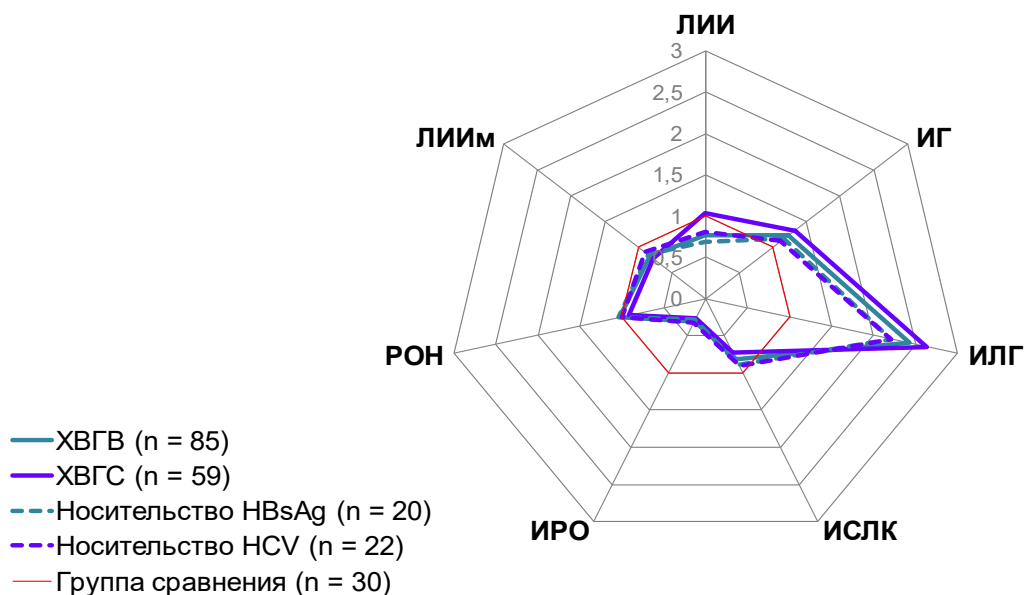


Рисунок 3 – Индексы расширенной гемограммы у детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), нормированные по показателям условно здоровых детей

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).

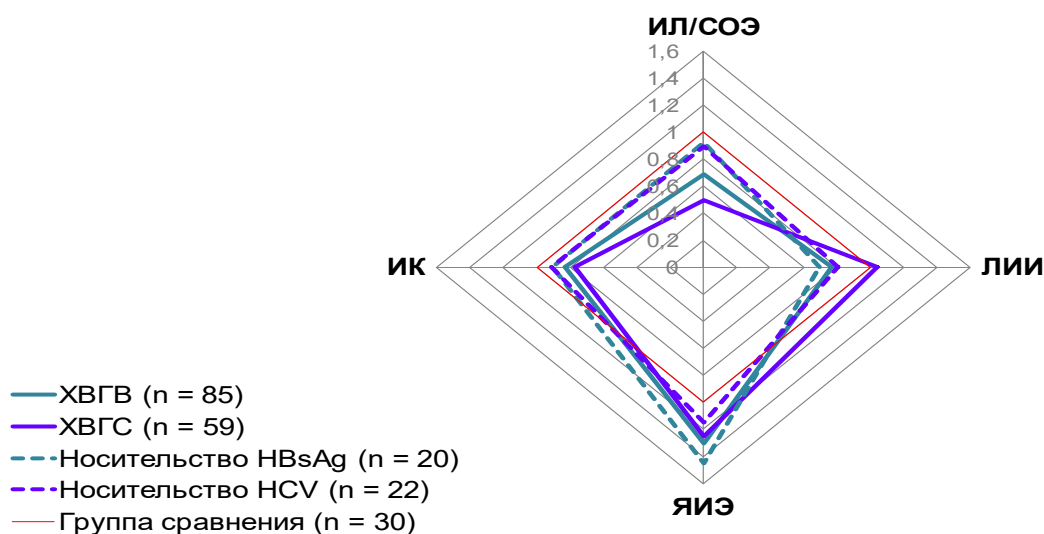


Рисунок 4 – Интегральные индексы эндогенной интоксикации у детей при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV), нормированные по показателям условно здоровых детей

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).

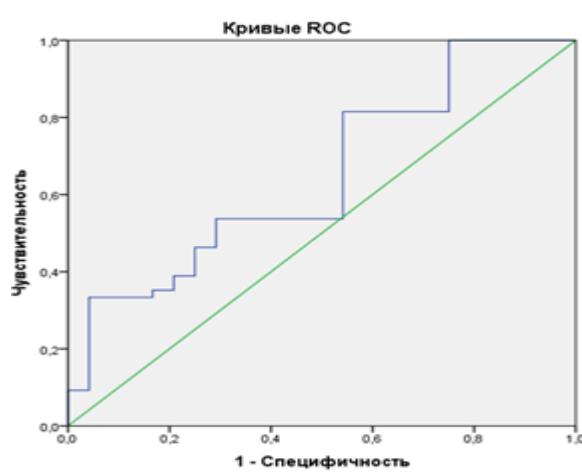


Рисунок 5 – ROC-кривая риска развития эндогенной интоксикации у детей с ХВГВ (Se 76 %, Sp 72 %)

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

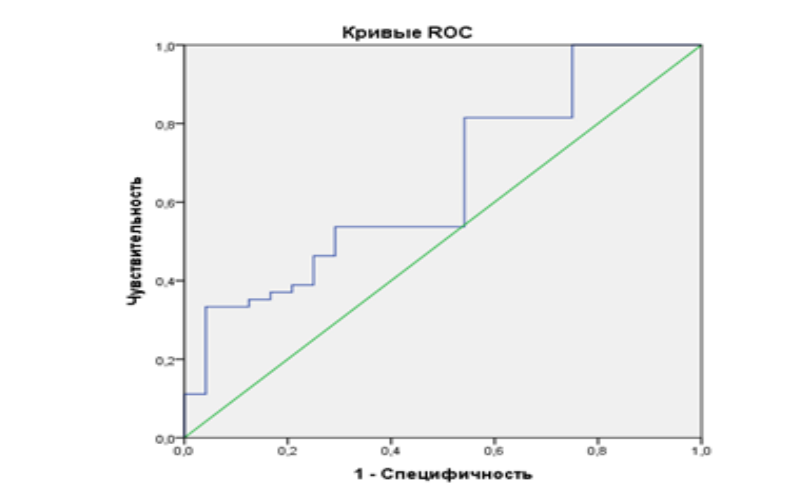


Рисунок 6 – ROC-кривая риска развития эндогенной интоксикации у детей с ХВГС (Se 78 %, Sp 79 %)

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

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

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

5. Использование рекомбинантного интерферона альфа-2b (подкожно и в виде ректальных суппозиторий) и индуктора эндогенного интерферона (тилорон) на этапе реабилитации при хронических вирусных гепатитах (В, С) у детей способствует достижению длительной ремиссии воспалительного процесса в печени, что подтверждается нормализацией органоспецифических энзимов (АлАТ, АсАТ, коэффициента де Ритиса, ГлДГ, ЛДГ), а также устойчивым вирусологическим ответом спустя 24 недели после окончания лечения у 31,96 % детей и снижением уровня вирусной нагрузки на $2 \log_{10}$ у всех 100 % детей ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью ранней дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) для предупреждения неблагоприятных исходов болезни следует выявлять наличие различных факторов в этиопатогенезе заболевания: а) со стороны матери – передача вируса от матери ребенку, инфицированность в III триместре беременности; б) со стороны ребенка – недоношенность, затяжная гипербилирубинемия, отсутствие вакцинации против гепатита В (Рисунок 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 суппозиториев (для детей младше 7 лет) в дозировке 3 млн МЕ на 1 м² площади поверхности тела – 3 раза в неделю в течение 12 месяцев; индуктора эндогенного интерферона (тилорон) в таблетированной форме (для детей старше 7-ми лет) по схеме: 1-й и 2-й день по 1 таблетке (0,06 г) 2 раза в сутки, затем по 1-й таблетке через 48 часов (курсовая доза 600–720 мг), что способствует достижению длительной ремиссии воспалительного процесса в печени. Основными критериями оценки эффективности противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов (В, С) в фазе ремиссии у детей являются: биохимический ответ – нормализация органоспецифических энзимов; устойчивый вирусологический ответ – отсутствие вируса через 24 недели после окончания лечения, снижение уровня вирусной нагрузки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

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