14. *Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC.* Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. J. Pediatr. 2001; 138 (1): 26–32.

15. *Nike MML Stikkelbroeck, Bep AE van't Hof-Grootenboer, Ad RMM Hermus.* Growth inhibition by glucocorticoid treatments in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (8): 3525–3530.

16. *Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G.* Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95 (9): 4161–4172.

17. *Волкова Е.Н., Логачев М.Ф., Карманов М.Е., Кувалдина Е.В., Арзамасцева Л.В., Полякова Н.В.* Анализ результатов современных методов лечения детей и подростков с врожденной гиперплазией надпочечников. Педиатрия. 2015; 94 (5): 36–40.

18. *Сазонова А.И.* Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами врожденной дисфункции коры надпочечников: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2013.

19. *Гончаров Н.П., Колесников Г.С.* Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М.: Адмантъ, 2002.

20. *Creighton S, Ransley F, Duffy P.* Regarding the consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for pediatric endocrinology. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 86 (7): 2958–2964.

21. *Speiser P, Azziz R, Baskin L.* Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 4133–4160.

22. *Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A.* Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. Clin. Endocrinol. 2009; 65 (1): 45–50.

23. *Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC.* Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusions. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (9): 3477–3480.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-66-73
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-66-73

А.В. Смирнов[1], В.В. Малиновская[2], О.В. Шамшева[1], И.В. Полеско[3], В.Ф. Учайкин[1]

ГЕРПЕСАССОЦИИРОВАННЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

[1]Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, [2]ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, [3]кафедра кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ

В настоящее время доказана этиологическая роль вирусов семейства герпес в генезе инфекционных поражений печени. Однако большинство публикаций носит характер клинических примеров и основано на описании течения герпетического гепатита у небольшого числа пациентов, не разработана общепринятая тактика лечения герпесвирусных поражений печени. Целью настоящего исследования было установить роль вирусов семейства герпес в поражении печени и обосновать назначение виферонотерапии у детей. Материалы и методы исследования: этиологию заболевания у 173 детей 3–14 лет подтверждали методом ПЦР обнаружением в крови, моче, слюне и гепатоцитах ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), а также позднего антигена ЦМВ (CMV LA), ядерного антигена ВЭБ (EBNA-2) и латентного мембранного протеина ВЭБ (EBV LMP1) в гепатоцитах при проведении пункционной биопсии печени. Результаты: клиническая картина и лабораторные показатели при остром герпетическом гепатите были типичными и не отличались от таковых при острых гепатитах иной этиологии. Однако для герпетического гепатита было характерно тяжелое течение, в 64,9% случаев отмечалась хронизация процесса. Особо тяжело протекал врожденный герпетический гепатит, с высокой долей вероятности развития поражения желчевыводящих путей и пороков развития в виде атрезий и кист. Оценка результатов лечения хронических герпесвирусных гепатитов с использованием препарата Виферон® продемонстрировала его эффективность, о чем свидетельствовало формирование полной длительной ремиссии у $^1/_4$ детей с хроническим герпесвирусным гепатитом, а также высокий процент (69%) числа детей с формированием какого-либо варианта ремиссии в отличие от отсутствия таковой в группе контроля. При этом не выявлено различий в эффективности терапии только препаратом Виферон®

Контактная информация:
Полеско Ирина Васильевна – д.м.н., проф. каф. кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 129515, г. Москва, ул. Хованская, 6
Тел.: (916) 652-30-51, **E-mail:** irinapolesko@yandex.ru
Статья поступила 19.08.19,
принята к печати 20.09.19.

Contact Information:
Polesko Irina Vasilievna – MD., prof. of Skin Diseases and Cosmetology Department; Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 129515, Moscow, Khovanskay str., 6
Tel.: (916) 652-30-51, **E-mail:** irinapolesko@yandex.ru
Received on Aug. 19, 2019,
submitted for publication on Sep. 20, 2019.

и его комбинации с внутривенными иммуноглобулинами или ганцикловиром, что значительно удешевляет лечение.

Ключевые слова: *цитомегаловирус человека, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 6-го типа, герпесвирусные поражения печени, интерферон, виферонотерапия, дети.*

Цит.: *А.В. Смирнов, В.В. Малиновская, О.В. Шамшева, И.В. Полеско, В.Ф. Учайкин. Герпес-ассоциированные гепатиты у детей: клиника, диагностика и лечение. Педиатрия. 2019; 98 (5): 66–73.*

A.V. Smirnov[1], V.V. Malinovskaya[2], O.V. Shamsheva[1], I.V. Polesko[3], V.F. Uchaikin[1]

HERPES-ASSOCIATED HEPATITIS IN CHILDREN: CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT

[1]Pediatric Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University;
[2]Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei;
[3]Skin Diseases and Cosmetology Department; Faculty of Continuing Professional Education,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The etiological role of herpes viruses in the genesis of infectious liver lesions is now proven. However, most publications are clinical examples and are based on a description of herpetic hepatitis course in a small number of patients; a generally accepted tactic for liver herpesviral lesions treatment was not developed. Objective of this research: to identify the role of herpes viruses in liver lesions and to justify the appointment of Viferon therapy in children. Materials and methods: disease etiology in 173 children aged 3–14 years was confirmed by PCR detection in blood, urine, saliva and DNA hepatocytes of cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV), human herpes virus type 6 (HHV6), as well as CMV late antigen (CMV LA), EBV nuclear antigen (EBNA2) and EBV latent membrane protein (EBV LMP1) in hepatocytes during liver puncture biopsy. Results: the clinical picture and laboratory parameters in acute herpetic hepatitis were typical and did not differ from those in acute hepatitis of a different etiology. However, herpetic hepatitis was characterized by a severe course, in 64,9% of cases the process became chronic. Congenital herpetic hepatitis had particularly severe course with a high probability of developing bile duct lesions and malformations in the form of atresia and cysts. Evaluation of chronic herpesvirus hepatitis treatment with Viferon® demonstrated its efficacy, as evidenced by a complete long-term remission in $^1/_4$ of children with chronic herpes hepatitis, as well as a high percentage (69%) of children with any type of remission, unlike the control group. There were no differences in the efficacy of therapy with Viferon® alone and its combination with intravenous immunoglobulins or Ganciclovir, which significantly reduces the cost of treatment.

Keywords: *human cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, type 6 human herpes virus, herpesvirus liver lesion, interferon, Viferon therapy, children.*

Quote: *A.V. Smirnov, V.V. Malinovskaya, O.V. Shamsheva, I.V. Polesko, V.F. Uchaikin. Herpes-associated hepatitis in children: clinic, diagnosis and treatment. Pediatria. 2019; 98 (5): 66–73.*

Благодаря внедрению и широкому применению в клинической практике современных методов диагностики инфекционных заболеваний на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) в генезе инфекционных поражений печени наряду с вирусами гепатита A, B, C, D, E, G, TT была доказана этиологическая значимость вирусов семейства герпес и, в первую очередь, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) [1–4]. В настоящее время эта проблема довольно широко освещена в литературе, накоплен клинический материал, тем не менее научные исследования в этом направлении продолжаются. Это связано с тем фактом, что большинство публикаций носит характер клинических примеров и основано на описании течения ЦМВ-гепатита у небольшого числа пациентов [5–7]. Установлено, что при ЦМВ-инфекции в первую очередь происходит поражение желчных протоков и развивается холестатический гепатит. В отношении роли ВЭБ и ВГЧ-6 в генезе поражений печени и желчевыводящих путей среди ученых нет единого мнения и четко очерченной позиции. Некоторые исследователи позиционируют эти вирусы как гепатотропные, другие продолжают рассматривать их в качестве инфекционных агентов, роль которых в генезе развития хронических гепатитов и цирроза печени не является существенной [8–13].

До настоящего времени не разработана общепринятая тактика лечения герпесвирусных поражений печени. Существует мнение о целесообразности применения в качестве этиотропной терапии ацикловира при ВЭБ-гепатите и ганцикловира при ЦМВ-гепатите. Ряд исследователей также предлагает различные комбинации противовирусных препаратов с внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), особенно у иммунокомпрометированных пациентов. Одним из наиболее перспективных направлений для

лечения гепатитов, ассоциированных с герпесвирусами, является использование препаратов рекомбинантного интерферона (ИФН), хорошо зарекомендовавших себя в терапии герпетических и других вирусных инфекций [14–16].

Цель исследования – установить роль вирусов семейства герпес в поражении печени и обосновать назначение виферонотерапии у детей.

Материалы и методы исследования

Для проведения настоящего исследования получено официальное одобрение администрации и местного комитета по этике ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ.

Проведено обследование 173 детей в возрасте 3–14 лет с гепатитами герпесвирусной этиологии. Из числа обследованных у 92 из них был верифицирован ЦМВ-гепатит, у 74 – ВЭБ-гепатит и у 7 – ВГЧ-6-гепатит.

Диагностика как острого, так и хронического гепатита основывалась на общепринятых критериях. Этиологию заболевания у обследованных детей подтверждали обнаружением в крови, моче, слюне и гепатоцитах ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, а также позднего антигена ЦМВ (CMV LA), ядерного антигена ВЭБ (EBNA-2) и латентного мембранного протеина ВЭБ (EBV LMP1) в гепатоцитах при проведении пункционной биопсии печени.

Этиологическую расшифровку проводили методом ИФА, ПЦР, иммуногистохимического анализа (ИГХ) в соответствии со стандартной процедурой, описанной в сводной документации производителя.

Исследование маркеров ЦМВ, вируса простого герпеса (ВПГ) I и II типов, ВЭБ, вирусов гепатита A, B, C, D, токсоплазмы в сыворотке крови проводили дважды: при госпитализации и в катамнезе. Для серологической диагностики использовали метод ИФА с выявлением маркеров ЦМВ-инфекции (антитела – АТ – классов IgM и IgG к ЦМВ), ВПГ (АТ классов IgM и IgG к ВПГ-I/II), ВЭБ (АТ классов IgM и IgG к капсидному антигену, АТ классов IgM и IgG к раннему антигену), маркеров вируса гепатита A (АТ класса IgM к вирусу гепатита A), вируса гепатита B (HBsAg, HBeAg, АТ классов IgM и IgG к HBcore антигену, АТ к HBe антигену, АТ к HBs антигену), вируса гепатита C (АТ к вирусу гепатита C), вируса гепатита D (АТ к вирусу гепатита D), токсоплазмы (АТ классов IgM и IgG к токсоплазме).

Всю последующую диагностику проводили в соответствии со сводной документацией производителя. Методом ПЦР выявляли ДНК ВЭБ, ВПГ I и II типов, ВПГ-6, нуклеиновые кислоты вируса гепатита B (ДНК HBV), вируса гепатита C (РНК HCV), вируса гепатита D (РНК HDV), вируса гепатита G (РНК HGV), вируса TTV (ДНК TTV), токсоплазмы (ДНК токсоплазмы), энтеровирусов (ДНК энтеровируса); ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 в гепатоцитах [17]. Методом ИГХ с использованием моноклональных АТ (клон QB1/06) в гепатоцитах идентифицировали поздний антиген ЦМВ (CMV-LA). Для проведения данного исследования использовали реагенты производства компании Novocastra Laboratories Ltd (Великобритания) [18, 19].

С помощью выявления моноклональных АТ (клоны CS1, CS2, CS3, CS4) с использованием реагентов производства компании Novocastra Laboratories Ltd (Великобритания) в гепатоцитах обнаруживали латентный мембранный протеин ВЭБ (LMP1) [20–27].

В ходе исследования с учетом данных клинических, лабораторных и диагностических параметров были диагностированы различные формы хронического герпесвирусного гепатита. За основу была принята классификация хронического гепатита Десмет В.Дж., Гербер М., Хуфнэйгл Дж. Х. (Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H.) и соавт. [28], которая базируется на морфологических характеристиках заболевания с хроническим течением. Тем не менее в ряде случаев, с учетом степени тяжести состояния и возраста наблюдаемых пациентов, возможность проведения пункционной биопсии печени была ограничена. Для данных пациентов формы хронического герпесвирусного гепатита определяли на основе критериев, выработанных в соответствии с клинической практикой кафедры [29].

Для лечения хронического герпесвирусного гепатита использовали препарат рекомбинантного ИФН альфа-2b Виферон® в форме ректальных суппозиториев как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированных схем. Всего монотерапию Вифероном® получали 68 детей. У 36 пациентов Виферон® применяли в сочетании с ВВИГ, 9 детей получали комбинацию Виферона® и ганцикловира.

Продолжительность лечения составила 6 месяцев у 78, 9 месяцев – у 22 и 12 месяцев – у 13 пациентов.

Доза ИФН для лечения хронических герпесвирусных гепатитов составила 5 млн/м^2 3 раза в неделю. Критерии эффективности интерферонотерапии определяли в соответствии с консенсусом EUROHEP [30].

Контрольную группу составили 43 ребенка с хроническим герпетическим гепатитом, не получавших этиотропную терапию.

Результаты

В этиологической структуре острых герпесвирусных гепатитов превалировали пациенты с герпетическими гепатитами (37 детей), в т.ч. ЦМВ- (20) и ВЭБ-этиологии (17).

Клиническая картина и лабораторные показатели при остром герпетическом гепатите были типичными и не отличались от таковых при острых гепатитах иной этиологии. Преджелтушный период имел место у 25 из 37 пациентов (67,6%). Длительность преджелтушного периода составила при легкой форме 3,2±0,5 дня, при среднетяжелой – 4,3±1,7 дня, при тяжелой – 6,3±4,4 дня. С наступлением желтушного периода симптомы интоксикации сохранялись и даже нарастали (табл. 1).

Продолжительность желтушного периода также коррелировала со степенью тяжести и при легкой форме составила 16,8±5,1 дня, при среднетяжелой – 18,9±6,9 дня, при тяжелой – 26,1±2,8 дня.

Таблица 1

Клинические проявления и лабораторные показатели при остром и хроническом герпесвирусном гепатите у детей (n=37)

Показатели	Безжелтушная форма (n=9)	Легкая форма (n=15)	Среднетяжелая форма (n=10)	Тяжелая форма (n=3)
Клинические симптомы				
Повышение температуры тела	4	6	3	1
Симптомы интоксикации	4	9	10	3
Увеличение печени	9	15	10	3
Увеличение селезенки	8	13	10	3
Увеличение периферических лимфатических узлов	нет	нет	нет	нет
Изменения в ротоглотке	нет	нет	нет	нет
Лабораторные показатели				
Атипичные мононуклеары	нет	нет	нет	нет
Общий билирубин, мкмоль/л	15,2±3,01	35,1±7,9	136,7±21,9	178,6±20,2
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	5,2±1,4	17,8±2,4	85,6±20,4	60,2±5,5
АЛТ, Е/л	109,1±34,1	135,5±42,6	179,3±61,1	214,1±83,3
АСТ, Е/л	96,2±25,3	141,3±42,9	221,7±69,1	250,1±87,4

Таблица 2

Клинические проявления и лабораторные показатели при приобретенном герпесвирусном гепатите у детей (n=77)

Показатели	Минимальная активность (n=37)	Низкая активность (n=20)	Умеренная активность (n=17)	Высокая активность (n=3)
Клинические симптомы				
Желтуха	16	17	15	3
Внепеченочные признаки	16	7	8	–
Увеличение печени	37	20	17	3
Увеличение селезенки	30	19	16	3
Геморрагический синдром	нет	нет	нет	нет
Увеличение периферических лимфатических узлов	нет	нет	нет	нет
Изменения в ротоглотке	нет	нет	нет	нет
Лабораторные показатели				
Атипичные мононуклеары	нет	нет	нет	нет
Общий билирубин, мкмоль/л	92,1±18,2	188,1±23,5	161,2±36,2	249,5±51,6
АЛТ, Е/л	81,9±10,1	167,1±34,1	315,5±34,2	551,8±77,8
АСТ, Е/л	92,1±9,2	154,1±29,6	355,4±42,1	521,4±91,6
Общий белок, г/л	66,1±4,9	61,1±6,9	58,8±9,8	56,2±12,5
Альбумин, г/л	39,1±8,3	37,1±6,1	33,2±6,6	29,1±11,5
Протромбиновый индекс, %	96,1±5,2	92,7±9,9	84,9±12,1	68,6±29,6

Течение болезни у 13 (35,1%) из 37 детей было острым и закончилось выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени в период от 1 до 3 месяцев. У 24 (64,9%) пациентов заболевание имело хроническое течение.

Под наблюдением также находились 77 детей с приобретенным хроническим герпесвирусным гепатитом. У 28 из них установлена ЦМВ-, у 42 – ВЭБ-, у 7 – ВГЧ-6 этиология заболевания. При этом у 33 больных хронический герпесвирусный гепатит развивался по типу первично-хронического процесса, а у 44 – в исходе начального манифестного гепатита герпесвирусной этиологии.

У 37 (48,1%) детей с хроническим герпесвирусным гепатитом была диагностирована минимальная, у 20 (25,9%) – низкая, у 17 (22,2%) – умеренная и у 3 (3,8%) – высокая активность процесса в печени. У 10 (12,9%) детей фиброз печени отсутствовал, у 41 (53,2%) был слабовыраженным, у 19 (24,7%) – умеренным, у 7 (9,2%) – выраженным. Цирроз печени ни в одном случае выявлен не был.

Клинические проявления и лабораторные показатели были типичными (табл. 2).

В период ремиссии у большинства детей внепеченочные признаки исчезали, сокращались размеры печени и селезенки. Уровень ферментов в сыворотке крови не превышал нормативные показатели.

У 83 детей с врожденным герпесвирусным гепатитом была верифицирована ЦМВ- (57) и ВЭБ- (26) этиология заболевания. В 100% случаев процесс имел первично-хроническое течение. Характерной чертой хронического ЦМВ-гепатита явилось сочетание поражения печени с поражением других органов и систем, что

Таблица 3

Клинические проявления и лабораторные показатели при врожденном герпесвирусном гепатите у детей (n=83)

Показатели	Минимальная активность (n=30)	Низкая активность (n=25)	Умеренная активность (n=21)	Высокая активность (n=7)
Клинические симптомы				
Желтуха	27	25	21	7
Внепеченочные признаки	4	8	6	2
Увеличение печени	27	25	21	7
Увеличение селезенки	27	25	21	7
Геморрагический синдром	–	–	7	5
Увеличение периферических лимфатических узлов	нет	нет	нет	нет
Изменения в ротоглотке	нет	нет	нет	нет
Лабораторные показатели				
Атипичные мононуклеары	нет	нет	нет	нет
Общий билирубин, мкмоль/л	92,5±18,1	191,2±21,1	178,3±20,3	246,1±41,2
АЛТ, Е/л	85,8±9,8	171,1±15,3	310,2±27,5	537,1±46,2
АСТ, Е/л	92,2±8,1	170,4±32,2	381,2±32,3	631,2±41,1
Общий белок, г/л	63,1±8,4	60,6±5,8	55,1±4,9	55,91±3,3
Альбумин, г/л	39,1±5,6	39,3±7,2	33,4±5,3	28,9±13
Протромбиновый индекс, %	94,1±2,8	91,7±4,4	86,2±9,1	68,8±3,2

наблюдалось в 100% случаев. У 7 пациентов имело место органическое поражение ЦНС, у 50 – поражение желчевыводящих путей, в т.ч. атрезия (45), кисты (5). Из 26 детей с врожденным ВЭБ-гепатитом у 7 диагностировано поражение желчевыводящих путей, в т.ч. атрезия (4), кисты (3).

У 30 из 83 детей (36,1%) определялась минимальная, у 25 (30,1%) – низкая, у 7 (8,5%) – умеренная активность процесса в печени.

Фиброз печени отсутствовал у 2 (2,4%) детей, у 19 (26,9%) он был слабовыраженным, у 18 (21,7%) – умеренным и у 22 (26, %) – выраженным. Цирроз печени был выявлен у 22 (26,5%) детей с врожденным герпесвирусным гепатитом.

Клинические проявления и лабораторные показатели при врожденном герпесвирусном гепатите были типичными (табл. 3).

В период ремиссии гепатоспленомегалия регрессировала. В сыворотке крови уровень ферментов снижался до нормативных показателей.

Оценку терапевтической эффективности препарата Виферон® проводили у 113 детей с хроническими герпесвирусными гепатитами, в т.ч. ЦМВ- (85), ВЭБ- (21), ВГЧ-6- (7) этиологией.

У 63 детей имел место врожденный гепатит, в т. ч. ЦМВ- (54) и ВЭБ- (9) этиологии. У 50 детей был диагностирован приобретенный герпесвирусный гепатит, в т.ч. ЦМВ- (31), ВЭБ- (12), ВГЧ-6- (7) этиологии.

Из 113 детей с хроническими герпесвирусными гепатитами 68 получали монотерапию Вифероном®: 45 – с ЦМВ-, 16 – с ВЭБ-, 7 – с ВГЧ-6-гепатитом. 36 пациентов получали Виферон® в сочетании с ВВИГ: 31 – с ЦМВ-, 5 – с ВЭБ-гепатитом. 9 детей с хроническим ЦМВ-гепатитом получали комбинированную терапию Виферон® +ганцикловир. Виферон® назначали в форме ректальных суппозиториев. У всех детей доза ИФН составила 5 млн/м^2 3 раза в неделю. Длительность курса лечения у 78 пациентов составила 6, у 22 – 9 месяцев и у 13 – 12 месяцев.

В контрольную группу вошли 43 ребенка с хроническими гепатитами ЦМВ-, 23 – ВЭБ- и 5 – ВГЧ-6-этиологии. Этим детям терапия препаратом Виферон® не проводилась.

В соответствии с консенсусом EUROHEP первичная биохимическая ремиссия регистрировалась у 15 (13,3%) пациентов, первичная вирусологическая – у 8 (7,1%) детей; у 7 (6,2%) наблюдалась стабильная биохимическая и у 5 (4,4 %) – стабильная вирусологическая ремиссия. Стабильная полная ремиссия сформировалась у 3 (2,6%), длительная биохимическая – у 10 (8,8%), длительная вирусологическая – у 4 (3,5%) детей с хроническими герпесвирусными гепатитами. Длительная полная ремиссия зарегистрирована у 26 (23,1%) пациентов. В 7 (6,2%) случаях был диагностирован рецидив заболевания, у 28 (24,8%) детей ремиссия отсутствовала.

Достоверных различий эффективности лечения Вифероном® между детьми с гепатитами ЦМВ-, ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии не наблюдалось.

Р-значения составили от $p>0,05$ до $p>0,2$.

Таким образом, удельный вес детей с хроническими герпесвирусными гепатитами, сформировавшими полную длительную ремиссию на фоне терапии Вифероном®, был недостаточно высок (23,1%). При этом ремиссия отсутствовала почти у $^1/_3$ пациентов. Тем не менее количество детей, у которых регистрировался какой-либо вариант ремиссии, составило 69% от общего числа детей, получивших лечение. В то же время в контрольной группе спонтанная ремиссия не наблюдалась ни в одном случае. Сравнительный анализ эффективности лечения Вифероном® у детей с врожденными и приобретенными герпесвирусными гепатитами не позволил выявить достоверных различий в частоте формирования ремиссии.

Р-значения составили от p>0,05 до p>0,2.

С целью изучения зависимости частоты ремиссии на фоне терапии от схемы лечения при ВЭБ- и ЦМВ-гепатите были выделены 3 группы. В 1-ю группу были включены пациенты, получавшие монотерапию Виферoном®; 2-ю группу составили дети, получавшие Виферон® в сочетании с ВВИГ; в 3-ю группу вошли дети с хроническим ЦМВ-гепатитом, получавшие комбинированную терапию Виферoном® и ганцикловиром.

В результате 3-летнего динамического наблюдения больных из разных групп достоверных различий при оценке выраженности цитолиза между ними выявлено не было. Намечалась лишь тенденция к более низким значениям трансаминаз у детей на фоне комбинированного лечения Виферoном® и ВВИГ. Р-значения составили от p>0,05 до p>0,1.

Подобную закономерность удалось выявить и при оценке репликативной активности ЦМВ и ВЭБ у детей с хроническими герпесвирусными гепатитами, получавшими различные схемы лечения. Частота выявления ДНК герпесвирусов в ходе динамического наблюдения у пациентов всех групп практически не различалась. Лишь в группе больных, получавших комбинированную терапию Виферoном® в сочетании с ВВИГ, регистрировалась незначительно более низкая репликативная активность ЦМВ и ВЭБ. Однако данные различия между группами не были достоверными (от p>0,05 до p>0,1).

Обсуждение

Полученные нами результаты позволяют утверждать о принадлежности герпетических вирусов к гепатотропным патогенам, о чем свидетельствует выявление следующих маркеров: позднего антигена (CMV-LA) методом ИГХ с использованием моноклональных АТ (клон QB1/06) и ДНК ЦМВ в гепатоцитах пациентов с ЦМВ-гепатитом; ДНК ВЭБ методом ПЦР и латентного мембранного протеина (LMP1 EBV) методом ИГХ с использованием моноклональных АТ (клоны CS1, CS2, CS3 и CS4) в гепатоцитах пациентов с гепатитами ВЭБ-этиологии; ДНК ВГЧ-6 в гепатоцитах у больных с ВГЧ-6-гепатитом.

Наше исследование показало, что течение острого герпетического гепатита клинически не отличается от течения гепатита другой этиологии и также проявляется лихорадкой, симптомами интоксикации, желтушным синдромом, гепатоспленомегалией, гипербилирубинемией с повышением уровня конъюгированного билирубина и активности трансаминаз в сыворотке крови.

Для хронического герпетического гепатита характерны такие клинические проявления, как желтуха, гепатоспленомегалия, а также внепеченочные признаки и геморрагический синдром. Среди лабораторных показателей определяются повышение уровня конъюгированного билирубина и трансаминаз на фоне гипопротеинемии, гипоальбуминемии, снижения протромбинового индекса, а также имеют место типичные изменения ультразвуковой картины и морфология.

Герпетический гепатит может иметь как врожденный, так и приобретенный характер. В результате проведенного исследования было установлено, что в половине случаев у детей с приобретенным герпетическим гепатитом регистрировался первичный хронический ЦМВ-гепатит, а у остальных пациентов отмечалась клиническая манифестация ЦМВ-гепатита, при этом у $^2/_3$ заболевших течение гепатита было хроническим.

У всех детей с врожденным герпетическим гепатитом наряду с поражением печени выявлялись изменения со стороны других органов и систем. Наиболее часто отмечалось сочетание гепатита с поражением желчевыводящих путей, в т.ч. с формированием пороков развития (атрезии и кисты – до 80–90%).

Патогенез гепатоцеллюлярных поражений, развивающихся при герпетическом гепатите, остается до конца не изученным. Известно, что герпетические вирусы оказывают влияние на механизм антителозависимого цитолиза гепатоцитов под действием Т-супрессоров и естественных киллеров. При манифестной желтушной форме острого герпетического гепатита ДНК вирусов в основном определяется в лимфоцитах CD3, CD4 и CD8; при мононуклеозоподных формах, протекающих без желтухи, напротив, преимущественно поражаются В-лимфоциты, что, по-видимому, указывает на возможное участие в патогенезе герпетического гепатита именно Т-лимфоцитов. Имеются также данные, указывающие на то, что при поражении печени инфицируются Т-клетки инфильтрата, а не гепатоциты [17, 20].

Не менее сложная задача – понять, почему вирусы семейства герпес в одних случаях вызывают клинические проявления инфекционного мононуклеоза, вплоть до лимфопролиферативного процесса, а в других – типичную картину вирусного гепатита без поражения лимфатического глоточного кольца?

Анализ результатов настоящего исследования позволяет предположить важную роль различных путей инфицирования в реализации той или иной клинической картины. При инфекционном поражении глоточного кольца развивается лимфопролиферативный процесс, что клинически выражается реакцией со стороны лимфоидных образований, лимфатических узлов, селезенки; в крови появляются атипичные мононуклеары, размеры печени, как правило, увеличиваются вследствие пролиферации лимфоидной ткани, но это еще не гепатит, а вовлечение печени в патологический процесс в результате первичного инфицирования. С большой долей вероятности можно предположить, что при данном пути инфицирования вирусы герпеса не способны проникать через гепатоцеллюлярный барьер. Данная группа мононуклеозоподобных заболеваний не характеризуется развитием типичного синдрома цитолиза,

являющегося ключевым механизмом в генезе всех вирусных гепатитов. С другой стороны, при инфицировании парентеральным путем (во время гемотрансфузий, медицинских процедур, а также при прохождении через родовые пути матери и при инфицировании в перинатальный период) имеет место клиническая картина герпетического гепатита. В этом случае тропным органом является паренхима печени с развитием в дальнейшем синдрома цитолиза и хронического гепатита, а не глоточное кольцо с реализацией лимфопролиферативного синдрома как при мононуклеозоподобных заболеваниях. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Оценка результатов лечения хронических герпесвирусных гепатитов с использованием препарата Виферон® демонстрирует его эффективность и делает данное терапевтическое направление перспективным. Об этом свидетельствуют формирование полной длительной ремиссии у $^1/_4$ детей с хроническим герпесвирусным гепатитом, а также высокий процент (69%) числа детей с формированием какого-либо варианта ремиссии в отличие от отсутствия таковой в группе контроля.

При этом нами не выявлено различий в эффективности терапии только Вифероном® и его комбинации с ВВИГ или ганцикловиром, что значительно удешевляет лечение. Данный факт коррелирует с отсутствием динамики со стороны маркеров герпетических гепатитов.

Заключение

Проведенные нами исследования не позволяют исключить наличие гепатотропности у вирусов семейства герпес. Об этом прежде всего свидетельствуют выявление маркеров заболевания в гепатоцитах (ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6), а также клинические и лабораторные признаки герпетического гепатита схожие с гепатитами другой этиологии. Отсутствие лимфаденопатии, лимфомоноцитоза и атипичных мононуклеаров в крови можно объяснить артифициальным путем передачи возбудителя. Течение герпетического гепатита у детей довольно тяжелое, выздоровление с полным восстановлением функций печени наступает лишь в $^1/_3$ случаев, а в 64,9% случаев формируется хронический гепатит с типичными ультразвуковыми и морфологическими изменениями. Особо тяжело протекает врожденный герпетический гепатит с высокой долей вероятности развития поражения желчевыводящих путей и пороков развития в виде атрезий и кист. Так же как и при других парентеральных гепатитах, единственным этиотропным препаратом, разрешенным у детей, остается Виферон®, применение которого, по нашим данным, приводит к формированию какой-либо ремиссии в большинстве случаев. Детям с хроническими герпесвирусными гепатитами рекомендуются 6–9-месячные и более курсы Виферона® в форме ректальных суппозиториев в дозе 5 млн/м^2 в сутки 3 раза в неделю.

Благодарность: *авторы выражает благодарность за активное участие в исследовании администрации ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ и в отдельности главному врачу Н.Н. Ваганову и заместителю главного врача по медицинской части, главному педиатру И.Б. Брюсовой.*

Конфликт интересов: *отсутствует.*

Финансирование: *источник не указан.*

Shamsheva O.V. 0000-0003-0972-9001
Malinovskaya V.V. 0000-0003-1856-8924
Uchaikin V.F. 0000-0003-2027-1513

Литература

1. *Varani S, Landini MP.* Cytomegalovirus as a hepatotropic virus. Clin. Lab. 2002; 48: 39–44.

2. *Takeda N, Sekiya S, Isonuma H, Naito T, Tsuda M, Ebe T, Matsumoto T, Watanabe K.* Comparison between cytomegalovirus hepatitis and Epstein-Barr virus hepatitis in healthy adults. Kansenshogaku Zasshi. 2000; 74 (10): 828–4833.

3. *Crum NF.* Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. South. Med. J. 2006; 99: 544–4547.

4. *Kuntzen T, Friedrichs N, Fischer HP, Eis-Hübinger AM, Sauerbruch T, Spengler U.* Postinfantile giant cell hepatitis with autoimmune features following a human herpesvirus 6-induced adverse drug reaction. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 17 (10): 1131–41134.

5. *Bisi MC,Piovesan DM, Rocha D da, Silveira IG da, Maggioni LS, Staub HL.* Oligosymptomatic herpetic hepatitis in a patient with rheumatoid arthritis using corticosteroid and methotrexate. J. Clin. Rheumatol. 2011; 14 (4): 216–4217.

6. *Nazareth KM, Ngo PD.* Neonatal herpetic hepatitis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52 (6): 645.

7. *Подимова С.Д.* Острый гепатит в инфекционных болезнях. Экспертная клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 38–43.

8. *Ader F, Chatellier D, Le Berre R, Morand P, Fourrier F.* Fulminant Epstein–Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject. Med. Mal. Infect. 2006; 36: 396–398.

9. *Cisneros-Herreros JM, Herrero-Romero M.* Hepatitis due to herpes group viruses. Enferm. Infec. Microbiol. Clin. 2006; 24: 392–397.

10. *Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брусова И.Б., Иванова И.Н, Волкова Г.И., Карпина Л.М., Степанов А.Е., Аверьянова И.В., Фокин Н.В., Россина А.Л., Учайкин В.Ф.* Клинические варианты курсов цитомегаловирусных гепатитов. Детские инфекции. 2008; 7 (1): 18–23.

11. *Смирнов А.В., Россина А.Л., Чередниченко Т.В., Сириева Т.Н., Маякова С.А., Малиновская В.В., Молчанова Е.А., Моисеенко Е.И., Поляков В.Г., Учайкин В.Ф.* Все о Вифероне при лечении хронических вирусных гепатитов с соматической патологией. Педиатрия. 2001; Специальный вопрос инфекционных болезней детей; 62–67.

12. *Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В.* Инфекционная патология. М.: Геотар-Медиа, 2012: 624.

13. *Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брусова И.В., Россина А.Л., Волкова Г.И., Финогенова Т.А., Карпина Л.М.* 2007. Цитомегаловирусные гепатиты у детей. Детские инфекции. 2007; 6 (4): 12–16.

14. *Adams LA, Deboer B, Jeffrey G, Marley R, Garas G.* Ganciclovir and the treatment of Epstein–Barr virus hepatitis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 21: 1758–1160.

15. *Barkholt L, Linde A, Falk KI.* OKT3 and ganciclovir treatments are possibly related to the presence of Epstein-Barr virus in serum after liver transplantation. Transpl. Int. 2005; 18 (7): 835–843.

16. *Chen Y, Yao Y, Tang S, Chen J, Yuan L.* Effects of interferon on infant with CMV hepatitis. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao. 1994; 25: 447–448.

17. Interlabservice. Infections of organs of reproduction. Main urogenital infections. Herpesviruses. HSV-test. 22p. Available at www.interlabservice.ru. Russian.

18. *Musiani M, Zerbini M, La Placa M.* Alkaline phosphatase immunoenzymatic staining for detection of antigens induced by cytomegalovirus. Journal of Clinical Pathology. 1985; 38 (10): 1155–1157.

19. *Myerson D, Hackman RC, Nelson JA, Ward DC, McDougall JK.* Widespread presence of hiatologically occult

cytomegalovirus. Human Pathology. 1984; 15 (5): 430–439.

20. General National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. 1991; 7 (9): Order code M29-P.

21. *Hundsdoerfer P, Schulte Overberg U, Henze G.* Conjunctival tumour as the primary manifestation of infectious mononucleosis in a 12 year old girl. British Journal of Ophthalmology. 2000; 84 (5): 546.

22. *Lee SS, Jang JJ, Cho KJ, Khang SK, Kim CW.* Epstein-Barr virus-associated primary gastrointestinal lymphoma in non-immunocompromised patients in Korea. Histopathology. 1197; 30 (3): 234–242.

23. *Masy E, Adriaenssens E, Montpellier C, Crépieux P, Mougel A, Quatannens B, Goormachtigh G, Faumont N, Meggetto F, Auriault C, Groux H, Coll J.* Human monocytic cell lines transformed in vitro by Epstein-Barr virus display a type II 5 latency and LMP-1-dependent proliferation. Journal of Virology. 2002; 76 (13): 6460–6472.

24. *Nadji M, Morales AR.* Immunoperoxidase, part I: the techniques and pitfalls. Laboratory Medicine. 1983; 14: 767.

25. *Pallesen G, Sandvej K, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS.* Activation of Epstein-Barr virus replication in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Blood. 1991; 78 (5): 1162–1165.

26. *Riet I van, Greef C de, Aharchi F, Woischwill C, Waele M de, Bakkus M, Lacor P, Schots R, Van Camp B.* Establishment and characterization of a human stroma-dependent myeloma cell line (MM5.1) and its stroma-independent variant (MM5.2). Leukemia. 1197; 11 (2): 284–293.

27. *Rowe M, Evans HS, Young LS, Hennessy K, Kieff E, Rickinson AB.* Monoclonal antibodies to the latent membrane protein of Epstein–Barr virus reveal heterogeneity of the protein and inducible expression in virus-transformed cells. Journal of General Virology. 1987; 68: 1575–1586.

28. *Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer P.* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, granding. Hepatology. 1994; 19: 1513–1520.

29. *Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Писарев А.Г.* Конечная оценка хронических гепатитов у детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000; 2: 48–53.

30. *Craxì A, Almasio P, Schalm S.* Evaluation of efficacy of antiviral therapy for chronic hepatitis C: a EUROHEP Consensus Report on response criteria. Journal of Viral Hepatitis. 1996; 3 (5): 273–276.

РЕФЕРАТЫ

КОРОТКАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СНА И ПОСЛЕДУЮЩИЙ ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС У МЛАДЕНЦЕВ

Задача исследования – предоставить дополнительные знания о связи между продолжительностью сна и избыточной массой тела у младенцев. Материалы и методы: в исследование были включены 1679 детей. Данные о сне основаны на сообщенной родителями информации о продолжительности сна, собранной в 3, 8, 18 и 24 месяца. Для подгруппы участников в возрасте 8 месяцев (n=350) также было проведено исследование с помощью актиграфа. Данные о росте были получены на основе данных детской поликлиники. Для изучения связи между продолжительностью сна и последующей динамикой веса использована модель логистической регрессии. Результаты: более короткая продолжительность сна у 3-месячных детей была связана с более низкой массой тела по отношению к росту (все значения p≤0,026) и индексом массы тела (все значения p≤ 0,038). Кроме того, короткая продолжительность сна в возрасте 3 месяцев была связана с большим значением z-score веса/роста в возрасте 24 месяцев (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,02–2,38), а также с предрасположенностью к избыточному весу в возрасте от 3 до 24 месяцев (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,75–3,91). Не было обнаружено существенных связей между продолжительностью сна в 8, 18 или 24 месяца и соответствующим этому возрасту или последующим показателем веса. Измеренная актиграфом продолжительность короткого ночного сна в возрасте 8 месяцев была связана с большим весом по отношению к росту в возрасте 24 месяцев (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,02–2,23). Выводы: короткая общая продолжительность сна в возрасте 3 месяцев и короткая продолжительность ночного сна в возрасте 8 месяцев связаны с риском набрать лишний вес в возрасте 24 месяцев.

Tuuli Tuohino, Isabel Morales-Muñoz, Outi Saarenpää-Heikkilä, Olli Kiviruusu, Tiina Paunio, Petteri Hovi, Kirsi H. Pietiläinen, MD, E. Juulia Paavonen. he Journal of Pediatrics. 2019; 212: 13–19.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ РАКОМ

Задача исследования – проанализировать частоту возникновения острого повреждения почек (ОПП) в первый год после постановки диагноза рака у детей и оценить краткосрочные и долгосрочные эффекты на функцию почек и протеинурию. Проведен ретроспективный анализ медицинских данных детей, которые проходили диагностическое обследование и лечение рака в Сеульской национальной университетской больнице в период с 2004 по 2013 гг. ОПП определяли в соответствии с критериями «Заболевание почек: улучшение общих результатов». Были также оценены нарушение функции почек с оценкой скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м^2 и развитие протеинурии среди выживших. Результаты: в исследование были включены 1868 пациентов, у которых был диагностирован рак в среднем возрасте 7,9 лет. В ходе лечения у 983 пациентов (52,6%) развилось 1864 эпизода ОПП, а кумулятивная заболеваемость через 2 недели, 3 месяца и 1 год после постановки диагноза составила 28,9%, 39,6% и 53,6% соответственно. Кумулятивная заболеваемость в течение 1 года была самой высокой у пациентов с острым миелолейкозом (88,4%). В целом, у 6,1% пациентов было более 4 эпизодов ОПП, а у 11,8% пациентов – ОПП 3 стадии. Среди 1096 выживших детей у 22,6% была нарушена функция почек. Наибольшее количество эпизодов ОПП (≥4 раза) и нефрэктомии были независимыми факторами риска нарушения функции почек. Кроме того, у 8,2% из 742 выживших развилась протеинурия. Выводы: большой процент детей с раком испытывает ОПП в течение курса лечения, а ОПП ассоциировано с нарушением долгосрочной функции почек.

Peong Gang Park, Che Ry Hong, Eunjeong Kang, Minsu Park, Hajeong Lee, Hyoung Jin Kang, Hee Young Shin, Il-Soo Ha, Hae Il Cheong, Hyung Jin Yoon, Hee Gyung Kang. The Journal of Pediatrics. 2019; 208: 243–250.