

# ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

© Коллектив авторов, 2012

*В.Ф. Учайкин, А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, А.Л. Россина*

## ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ

Кафедра инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздравсоцразвития России, Москва

Внедрение в клиническую практику методов диагностики инфекционных заболеваний на основе ПЦР и ИФА показало, что в этиологической структуре инфекционных поражений печени, помимо вирусов гепатита А, В, С, D, E, G, TTV, имеют значение вирусы семейства герпеса и в первую очередь цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна–Барра (ВЭБ).

В литературе по этой проблеме уже накоплен клинический материал [1–4]. Наибольшее число исследований посвящено изучению ЦМВ-гепатита. Традиционно считается, что ЦМВ в первую очередь поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита [1, 2, 5, 6]. Однако среди имеющих источники многие являются клиническими примерами, в которых приводятся описание ЦМВ-гепатита у одного или нескольких больных. По-видимому, углубленная разработка и обобщение накопленного материала являются делом недалекого будущего. Это тем более очевидно, что приводимые в литературных источниках сведения убеждают в актуальности проблемы герпетических гепатитов (ГГ) как у детей, так и у взрослых.

ГГ описаны не только у иммунокомпрометированных, но и у иммунокомпетентных больных, при этом встречаются врожденные и приобретенные формы болезни как с острым, так и с хроническим течением. В ряде случаев герпетические вирусы могут вызывать развитие фульминантного гепатита или формирование цирроза печени (ЦП). Имеются данные об увеличении числа случаев ГГ в последние годы по данным некоторых клиник [7]. Однако многие эпидемиологические, клинические, иммунологические аспекты и особенно вопросы патогенеза герпесвирусного поражения печени до сих пор остаются не ясными или спорными.

Отсутствует единое понимание места и роли герпетических вирусов в генезе поражений печени и желчевыводящих путей (ЖВП). Хотя некоторые исследователи предлагают считать, например, ЦМВ гепатотропным вирусом, но другие авторы традиционно продолжают рассматривать этот патоген как инфекционный агент, поражающий преимущественно ЖВП и не играющий особой роли в развитии хронических гепатитов (ХГ) и ЦП. В то же время не решенным остается вопрос о роли герпетических вирусов в генезе пороков развития ЖВП (атрезия, гипоплазия, кисты) и поражений печени у таких больных [2, 5, 6, 8].

По нашему мнению, под термином ГГ следует понимать не вообще вовлечение печени в патологический процесс, как например, при инфекционном мононуклеозе, а самостоятельную форму герпетической инфекции, при которой поражение печени возникает изолированно и не сопровождается клиникой инфекционного мононуклеоза. Очевидно, что эта форма ВЭБ-инфекции возникает в том случае, если ВЭБ имеет тропизм не к эпителию ЖВП, а непосредственно к гепатоцитам.

Спектр герпес-индуцированных поражений печени весьма широк: от бессимптомного гепатита (острого и хронического) до фульминантных форм, ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы. Все большее число исследователей сходятся во мнении о необходимости учитывать герпетические вирусы при проведении дифференциального диагноза у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных больных с различными поражениями печени. Это позволяет считать вирусы семейства герпесов и в первую очередь ВЭБ, ЦМВ и герпес 6-го типа (ВГЧ6) несомненными гепатотропными патогенами и требует накопления и периодичес-



### **Контактная информация:**

*Учайкин Василий Федорович* – д.м.н., проф., акад. РАМН, зав. каф. инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (499) 236-25-51, E-mail: uchaikin@list.ru

Статья поступила 2.02.12, принята к печати 7.02.12.

Таблица 1

## Маркеры герпетических инфекций, выявленные у детей с герпесвирусными гепатитами

Маркеры	ЦМВ (n=92)	ВЭБ (n=74)	ВГЧ6 (n=7)
anti- CMV IgM	79	–	–
anti- CMV IgG	92	–	–
anti- EBV IgM	–	32	–
anti- EBV IgG	–	74	–
anti-ННВ6 IgG	–	–	7
ДНК CMV (кровь)	92	–	–
ДНК CMV (моча)	92	–	–
ДНК CMV (слюна)	92	–	–
ДНК EBV (кровь)	–	74	–
ДНК EBV (моча)	–	41	–
ДНК EBV (слюна)	–	74	–
ДНК ВГЧ6 (кровь)	–	–	7
ДНК ВГЧ6 (моча)	–	–	7
ДНК ВГЧ6 (слюна)	–	–	7

кого переосмысления информации о их роли в гепатологии.

Под нашим наблюдением находились 173 ребенка с ГГ. У 92 из них был диагностирован ЦМВ-гепатит, у 74 – ВЭБ-гепатит и у 7 – ВГЧ6-гепатит.

Среди 92 детей с ЦМВ-гепатитом у 57 был врожденный хронический ЦМВ-гепатит, сочетавшийся у 7 больных с органическими поражениями ЦНС, а у 50 – с поражением ЖВП (атрезия – у 45, кисты – у 5 детей). У 35 пациентов ЦМВ-гепатит имел приобретенный характер.

Из 74 детей с ВЭБ-гепатитом у 26 был врожденный хронический ВЭБ-гепатит. У 48 пациентов заболевание имело приобретенный характер.

Кроме того, под нашим наблюдением находились 7 детей с приобретенным первично-хроническим ВГЧ6-гепатитом.

Диагноз острого или хронического гепатита устанавливали по общепринятым критериям. У всех больных выявляли антитела к герпесвирусам (anti-CMV IgM, IgG, anti-EBV IgM, IgG, anti-ННВ6 IgG) в сыворотке крови, ДНК CMV, EBV, ННВ6 обнаруживалась в крови, слюне и моче (табл. 1).

У всех пациентов с ЦМВ-, ВЭБ- или ВГЧ6-гепатитом в сыворотке крови отсутствовали маркеры гепатитов А, В, С, D, G, ТТV, других герпетических инфекций, энтеровирусной инфекции и токсоплазмоза, а также были исключены все иные причины, способные привести к поражению печени (токсический гепатит, врожденная патология сосудов печени и селезенки, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, болезнь Вильсона–Коновалова и др.).

Пункционная биопсия печени была произведена у 19 детей с хроническими герпесвирусными гепатитами: у 11 – ЦМВ-, у 6 – ВЭБ-, у 2 – ВГЧ6- этиологии. При этом у всех обследованных иммуногистохимическим (ИГХ) методом с использованием моноклональных антител в гепатоцитах был обнаружен поздний антиген CMV (CMV-LA) (клон QB1/06) (рис. 1) или латентный

мембранный протеин EBV (LMP-1) (клоны CS1, CS2, CS3, CS4) (рис. 2), а также ДНК CMV или EBV или ННВ6 методом ПЦР.

## Острый герпесвирусный гепатит

Острый герпесвирусный гепатит был диагностирован у 37 детей, у 20 больных он имел ЦМВ-, у 17 – ВЭБ-этиологию.

Клинические проявления и лабораторные показатели при остром ЦМВ- и ВЭБ-гепатите у детей принципиально не различались между собой и не имели отличий от таковых при вирусных гепатитах в целом (табл. 2). Заболевание начиналось в большинстве случаев постепенно. Преджелтушный период был выявлен у 25 из 37 больных. Длительность преджелтушного периода составила при легкой форме  $3,2 \pm 0,5$  дня, при среднетяжелой –  $4,3 \pm 1,7$  дня, а при тяжелой –  $6,3 \pm 4,4$  дня. Обращало внимание полное отсутствие характерных для герпетических инфекций изменений со стороны ротоглотки, отсутствие типичного для ВЭБ-инфекции увеличения шейных лимфатических узлов и атипичных мононуклеаров в периферической крови. После возникновения желтухи симптомы интоксикации сохранялись и даже нарастали.

В крови обнаруживались увеличенные показатели конъюгированного билирубина, активности АЛТ и АСТ в полном соответствии с тяжестью заболевания.

Продолжительность желтушного периода составила при легкой форме  $16,8 \pm 5,1$  дня, при

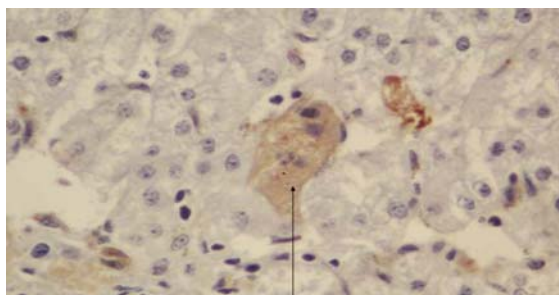


Рис. 1. Выявление CMV-LA методом ИГХ с использованием моноклональных антител (клон QB1/06) в гепатоцитах больного с приобретенным хроническим ЦМВ-гепатитом.

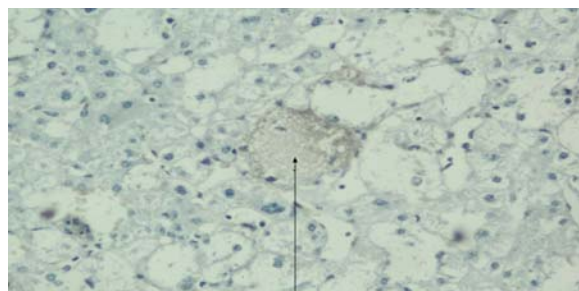


Рис. 2. Выявление LMP-1 EBV методом ИГХ с использованием моноклональных антител (клоны CS1, CS2, CS3, CS4) в гепатоцитах больного с приобретенным хроническим ВЭБ-гепатитом.

Таблица 2

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

Показатели	Безжелтушная форма (n=9)	Легкая форма (n=15)	Среднетяжелая форма (n=10)	Тяжелая форма (n=3)
<b>Клинические симптомы</b>				
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
<b>Лабораторные показатели</b>				
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, ед/л	109,1±34,1	135,5±42,6	179,3±61,1	214,1±83,3
АСТ, ед/л	96,2±25,3	141,3±42,9	221,7±69,1	250,1±87,4

среднетяжелой – 18,9±6,9 дня, при тяжелой – 26,1±2,8 дня.

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

#### Хронический герпесвирусный гепатит

Под наблюдением находились 77 детей с хроническим герпесвирусным гепатитом (у 28 – ЦМВ-, у 42 – ВЭБ-, у 7 – ВГЧ6-этиологии). При этом у 33 больных ХГ сформировался как первично-хронический процесс, а у 44 – в исходе начального манифестного герпесвирусного гепатита.

Диагностику различных форм хронического герпесвирусного гепатита осуществляли на основании общепринятых критериев [9].

У 37 (48,1%) из 77 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%) из 77 наблюдавшихся детей фиброз печени (ФП) отсутствовал, у 41 (53,2%) – был слабовыраженным, у 19 (24,7%) – умеренным, у 7 (9,2%) – выраженным. ЦП не был выявлен ни у одного ребенка.

Клинические проявления и лабораторные показатели при хроническом герпесвирусном гепатите были типичными и практически не отличались от таковых при хроническом гепатите В и С этиологии (табл. 3).

Заболевание проявлялось умеренной гепатоспленомегалией, у половины больных обнаружи-

вались внепеченочные знаки, редко геморрагические петехиальные высыпания. В крови закономерным было увеличение активности АЛТ и АСТ, конъюгированного билирубина, относительно низкие показатели альбумина и протромбина. Показатели периферической крови оставались в пределах возрастной нормы, атипичные мононуклеары не обнаруживались.

В периоде ремиссии симптомы интоксикации у больных хроническим герпесвирусным гепатитом практически отсутствовали. У большинства детей исчезали экстрапеченочные проявления. Размеры печени и селезенки сокращались, однако полной их нормализации не наблюдалось. В сыворотке крови активность ферментов не превышала нормальные показатели.

#### Врожденный герпесвирусный гепатит

Под нашим наблюдением находятся 83 ребенка с врожденным герпесвирусным гепатитом (у 57 – ЦМВ-, у 26 – ВЭБ-этиологии). У всех процесс имел первично-хроническое течение. Хронический ЦМВ-гепатит у всех 57 пациентов сочетался с поражением других органов и систем. У 7 детей отмечались органические поражения ЦНС, у 50 – поражения ЖВП (атрезия – у 45, кисты – у 5 пациентов). Среди 26 детей с врожденным ВЭБ-гепатитом у 7 были выявлены поражения ЖВП (атрезия – у 4, кисты – у 3 пациентов).

У 30 из 83 больных (36,1%) была диагностирована минимальная, у 25 (30,1%) – низкая, у 21 (25,3%) – умеренная и у 7 (8,5%) – высокая активность процесса в печени.

У 2 (2,4%) из 83 детей ФП отсутствовал, у 19 (22,9%) был выявлен слабовыраженный, у 18 (21,7%) – умеренный, у 22 (26,5%) – выраженный

Таблица 3

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

Показатели	Минимальная активность (n=37)	Низкая активность (n=20)	Умеренная активность (n=17)	Высокая активность (n=3)
<b>Клинические симптомы</b>				
Желтуха	16	17	15	3
Внепеченочные знаки	16	7	8	–
Увеличение печени	37	20	17	3
Увеличение селезенки	30	19	16	3
Геморрагический синдром	–	–	5	2
Увеличение периферических лимфатических узлов	нет	нет	нет	нет
Изменения в ротоглотке	нет	нет	нет	нет
<b>Лабораторные показатели</b>				
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, ед/л	81,9±10,1	167,1±34,1	315,5±34,	551,8±77,8
АСТ, ед/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

ФП. ЦП был выявлен у 22 (26,5%) детей с врожденным ГГ.

Клинические проявления и лабораторные показатели у больных врожденным герпесвирусным гепатитом представлены в табл. 4.

В периоде ремиссии симптомы интоксикации у больных врожденным хроническим герпесвирусным гепатитом практически отсутствовали. У большинства детей исчезали экстрапеченочные проявления. Размеры печени и селезенки сокращались. В сыворотке крови активность ферментов обнаруживала тенденцию к нормализации.

#### **Виферонотерапия хронического герпесвирусного гепатита у детей**

Существует опыт применения в качестве этиотропной терапии при ВЭБ-инфекции ганцикловира. L.A. Adams et al. [10] сообщают об успешном лечении ганцикловиром больных, перенесших трансплантацию печени, у которых развился гепатит и энцефалит ВЭБ-этиологии. L. Barkholt et al. [11] также сообщают о формировании вирусологической ремиссии при ВЭБ-гепатите на фоне лечения ганцикловиром у реципиента трансплантата печени. A.N. Langnas et al. (1994) комбинировали противовирусную терапию с внутривенными иммуноглобулинами для лечения изолированного ВЭБ-гепатита у 11 реципиентов трансплантата печени. 8 из них выжили в течение 1 года, 2 погибли от прогрессирующей ВЭБ-инфекции на фоне цитостатической терапии.

В последнее время появился успешный опыт применения ритуксимаба, представляющего собой анти-CD20 моноклональные антитела, при хроническом

ВЭБ-гепатите у реципиентов донорской почки. При этом происходит элиминация периферических В-лимфоцитов и клеток, продуцирующих ВЭБ-кодированную мРНК. На фоне лечения происходят нормализация уровня гепатоцеллюлярных ферментов и улучшение морфологической картины в печени [7, 12].

Под нашим наблюдением находились 113 детей, получавших виферонотерапию по поводу хронического герпесвирусного гепатита. Среди них были 85 больных с ЦМВ-, 21 – с ВЭБ- и 7 – с хроническим гепатитом, вызванным ВПГЧ6.

Среди 113 больных, находившихся под наблюдением, у 63 детей процесс имел врожденный характер (в том числе у 54 с ЦМВ- и у 9 с ВЭБ-гепатитом). У 50 пациентов был приобретенный герпесвирусный гепатит (у 31 – ЦМВ-, у 12 – ВЭБ-, у 7 – ВГЧ6-этиологии).

Для лечения хронического герпесвирусного гепатита 68 детей получали монотерапию Вифероном® в ректальных суппозиториях (45 – с ЦМВ-, 16 – с ВЭБ-, 7 – с ВГЧ6-гепатитом). 36 больных получали Виферон® в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами (31 – с ЦМВ-, 5 – с ВЭБ-гепатитом). 9 детей с хроническим ЦМВ-гепатитом получали комбинированную терапию, состоящую из Виферона® и ганцикловира. Длительность курса лечения составила 6 месяцев у 78, 9 месяцев – у 22 и 12 месяцев – у 13 больных.

У всех детей доза Виферон® составила 5 млн/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю. Критерии эффективности интерферонотерапии определяли в соответствии с консенсусом «EUROHEP» [13].

Контрольная группа состояла из 43 детей с хро-

Таблица 4

**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)
<b>Клинические симптомы</b>				
Желтуха	27	25	21	7
Внепеченочные знаки	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
<b>Лабораторные показатели</b>				
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, ед/л	85,8±9,8	171,1±15,3	310,2±27,5	537,1±46,2
АСТ, ед/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±1,3
Протромбиновый индекс, %	94,1±2,8	91,7±4,4	86,2±9,1	68,8±3,2

ническим гепатитом ЦМВ-, ВЭБ- и 5 – ВГЧ6-этиологии. Эти дети получали базисную терапию, включающую только желчегонные, витаминные препараты и гепатопротекторы.

Помимо клинико-биохимического контроля в динамике болезни проводили верификацию репликативной активности герпесвирусов.

На фоне проводимого лечения первичная биохимическая ремиссия сформировалась у 15 (13,3%), первичная вирусологическая – у 8 (7,1%), стабильная биохимическая – у 7 (6,2%), стабильная вирусологическая – у 5 (4,4%), стабильная полная – у 3 (2,6%), длительная биохимическая – у 10 (8,8%), длительная вирусологическая – у 4 (3,5%), длительная полная ремиссия – у 26 (23,1%) детей с хроническими герпесвирусными гепатитами. У 7 (6,2%) больных был диагностирован рецидив заболевания, у 28 (24,8%) ремиссия отсутствовала.

Достоверных различий эффективности виферонотерапии между детьми с ЦМВ-, ВЭБ- и ВГЧ6-гепатитом мы не наблюдали (от  $p > 0,05$  до  $p > 0,2$ ).

Таким образом, удельный вес детей с хроническими герпесвирусными гепатитами, у которых на фоне виферонотерапии развилась полная длительная ремиссия, был невысок – чуть меньше  $1/4$  больных. При этом ремиссия отсутствовала почти у  $1/3$  больных. Однако объединенная группа детей, у которых сформировалась какая-либо ремиссия, составила 69% от общего количества леченных пациентов, тогда как в аналогичные сроки ни у одного ребенка из контрольной группы спонтанная ремиссия не сформировалась.

Сравнительный анализ эффективности виферонотерапии у детей с врожденными и приобретенными герпесвирусными гепатитами не выявил достоверных различий в проценте формирования ремиссии на фоне лечения Вифероном® (от  $p > 0,05$  до  $p > 0,1$ ).

В качестве примера, иллюстрирующего формирование длительной полной ремиссии хронического ВГЧ6-гепатита под влиянием виферонотерапии у ребенка, приводим следующее наблюдение.

Семен Ж., 9 лет, от нормально протекавшей беременности, роды – самостоятельные в срок. Раннее развитие – без особенностей. Привит по возрасту. В 1,5 года перенес пневмонию, по поводу которой проводилось комплексное лечение, включавшее в себя в том числе и переливание свежезамороженной плазмы. При диспансерном обследовании в 3 года было обнаружено увеличение размеров печени, а в сыворотке крови – повышение активности АЛТ и АСТ в 3 раза выше нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило небольшое увеличение размеров печени, паренхима ее была однородная, слабо уплотнена в перипортальной зоне за счет мелкоочаговых структур. При проведении эзофагогастродуоденоскопии расширенных вен пищевода обнаружено не было. Дуплексное сканирование сосудов брюшной полости не выявило признаков портальной гипертензии. Методом ИФА в сыворотке крови были обнаружены анти ВГЧ6 IgG. Методом ПЦР в сыворотке крови, моче и слюне была обнаружена ДНК ВГЧ6. Результаты обследования ребенка и его матери на маркеры вирусных гепатитов (А, В, С, D, G, ТТV) и герпетических инфекций (герпес I/II типа, ЦМВ, ВЭБ), РНК энтеровирусов, ДНК токсо-

плазмы были отрицательные. Маркеры ВГЧ6-инфекции у матери выявлены не были.

Данная симптоматика сохранялась в течение 6 месяцев. Был поставлен клинический диагноз: хронический ВГЧ6-гепатит, умеренной активности, слабовыраженный фиброз печени, фаза репликации ВГЧ6.

С целью подавления репликативной и цитолитической активности процесса в печени был назначен 6-месячный курс Виферона® из расчета 5 млн МЕ/м<sup>2</sup> первые 10 дней ежедневно, далее – по 3 раза в неделю. К концу 4-го месяца лечения наступила нормализация активности АЛТ и АСТ. ДНК ВГЧ6 продолжала определяться в крови и слюне через 6 месяцев от начала виферонотерапии.

Курс лечения был продолжен до 12 месяцев. Уровень гепатоцеллюлярных ферментов оставался в дальнейшем в пределах нормы, а ДНК ВГЧ6 перестала выявляться в сыворотке крови, моче и слюне при обследовании через 9 и 12 месяцев от начала лечения.

В ходе динамического наблюдения по окончании курса лечения в течение 3 лет активность АЛТ и АСТ оставалась в пределах нормы, а ДНК ВГЧ6 отсутствовала в крови, моче, слюне.

Таким образом, у ребенка была диагностирована длительная полная ремиссия хронического приобретенного ВГЧ6-гепатита, сформировав-

шаяся на фоне лечения Вифероном® в течение 12 месяцев.

Для того чтобы ответить на вопрос о зависимости частоты достижения ремиссии на фоне терапии от схемы лечения при ВЭБ- и ЦМВ-гепатите, были выделены 2 группы. В 1-ю были включены больные, получавшие монотерапию Вифероном®, во 2-ю – дети, получавшие Виферон® в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами. Среди детей с хроническим ЦМВ-гепатитом была выявлена и 3-я группа из больных, получавших комбинированное лечение Вифероном® и ганцикловиром.

В ходе 3-летнего динамического наблюдения достоверных различий выраженности цитолиза у больных из разных групп выявлено не было. Отмечалась лишь тенденция к более низкой выраженности цитолиза у детей на фоне комбинированного лечения Вифероном® и внутривенными иммуноглобулинами (от  $p > 0,05$  до  $p > 0,1$ ).

Подобная закономерность прослеживается и при оценке репликативной активности ЦМВ и ВЭБ при хронических герпесвирусных гепатитах у детей, получавших различные схемы лечения. Частота выявления ДНК герпесвирусов в ходе динамического наблюдения практически не различалась у детей всех групп. Лишь незначительно более низкая репликативная активность ЦМВ

и ВЭБ наблюдалась у больных на фоне лечения Вифероном® в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами ( $p > 0,05$  до  $p > 0,2$ ).

### Заключение

Проведенные нами комплексные исследования позволяют прийти к следующим предварительным выводам:

- ЦМВ, ВЭБ, ВПГЧ6 обладают гепатотропностью, что подтверждается выявлением их антигенов (CMV-LA, LMP-1 EBV) и ДНК CMV, EBV, HHV6 в гепатоцитах всех обследованных больных;

- клинически герпесвирусный гепатит не отличается от других вирусных гепатитов, заболевание проявляется повышением температуры тела, симптомами интоксикации, желтухой, гепатоспленомегалией, повышением уровня конъюгированного билирубина и активности трансаминаз;

- у 35,1% острый герпесвирусный гепатит заканчивается выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени в сроки от 1 до 3 месяцев. У 64,9% пациентов в исходе начального манифестного герпесвирусного гепатита заболевание принимает хроническое течение;

- хронический герпесвирусный гепатит проявляется желтухой, гепатоспленомегалией, внепеченочными знаками, геморрагическим синдромом, повышением уровня трансаминаз и конъюгированного билирубина, снижением уровня общего белка, альбумина, протромбинового индекса, изменениями ультразвуковой картины, морфологическими изменениями;

- у всех детей с врожденным ЦМВ-гепатитом поражение печени сочетается с изменениями со стороны других органов и систем, среди которых наиболее часто встречается поражение ЖВП с формированием пороков развития (атрезии и кисты) (88%);

- на фоне виферонотерапии первичная биохимическая ремиссия формируется у 13,3%,

первичная вирусологическая – у 7,1%, стабильная биохимическая – у 6,2%, стабильная вирусологическая – у 4,4%, стабильная полная – у 2,6%, длительная биохимическая – у 8,8%, длительная вирусологическая – у 3,5%, длительная полная ремиссия – у 23,1% детей с хроническими герпесвирусными гепатитами. У 6,2% больных диагностируется рецидив заболевания, у 24,8% ремиссия отсутствует;

- достоверных различий эффективности виферонотерапии между детьми с хроническим ЦМВ-, ВЭБ- и ВГЧ6-гепатитом не наблюдается;

- достоверных различий в проценте формирования ремиссии на фоне виферонотерапии между детьми с врожденными и приобретенными хроническими герпесвирусными гепатитами не выявляется;

- различий биохимической и репликативной активности процесса у больных хроническими герпесвирусными гепатитами, получавших различные схемы виферонотерапии, не обнаруживается. Отмечается лишь тенденция к меньшей выраженности цитолиза и частоте обнаружения ДНК CMV и EBV у детей на фоне комбинированного лечения Вифероном® и внутривенными иммуноглобулинами;

- мы рекомендуем детям с хроническими герпесвирусными гепатитами 6–9-месячные и более курсы Виферона® в ректальных суппозиториях в дозе 5 млн/м<sup>2</sup> в сутки 3 раза в неделю;

- мы предлагаем герпетические гепатиты рассматривать как самостоятельную клиническую форму герпетических инфекций, которая возникает при гематогенном инфицировании с развитием синдрома цитолиза, тогда как при контактном или воздушно-капельном пути заражения герпетическими вирусами возникают мононуклеозоподобные формы болезни с характерным лимфопролиферативным синдромом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Chen Y, Yao Y, Tang S, et al. Effects of interferon on infant with CMV hepatitis. *Нун. Xi. Yi. Ке. Да. Хуе. Хуе. Вао.* 1994; 25: 447–448.

2. Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брюсова И.Б. и др. Клинические варианты течения цитомегаловирусного гепатита. *Детские инфекции.* 2008; 7 (1): 18–23.

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

4. Смирнов А.В., Россина А.Л., Чердиченко Т.В. и др. Применение Виферона при лечении хронических вирусных гепатитов у детей с соматической патологией. *Педиатрия. Спец. Вып. «Инфекционные болезни у детей».* 2001: 62–67.

5. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998: 809 с.

6. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б. и др. Цитомегаловирусный гепатит у детей. *Детские инфекции.* 2007; 6 (4): 12–16.

7. Desmet V, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени

тяжести и стадии течения. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1995; 2: 38–45.

8. Учайкин В.Ф., Чердиченко Т.В., Писарев А.Г. Оценка течения хронического гепатита у детей. *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2000; 2: 48–53.

9. Graxi A, Bana D, Calgero C. Interferon alfa for the HBeAg-positive chronic hepatitis B. *EASL international consensus on hepatitis B, 2002:* 137–142.

10. Adams LA, Deboer B, Jeffrey G, et al. Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21: 1158–1160.

11. 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.

12. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999: 864 с.

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