

Серологическая диагностика вирусного гепатита С у детей при перинатальной передаче инфекции

Н.Е.Сенягина¹, В.В.Краснов¹, А.Е.Лаврова², Н.М.Хохлова²

¹Нижегородская государственная медицинская академия;

²Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии

■ *Ключевые слова:* дети первого года жизни, вирусный гепатит С, перинатальная передача, HCV

Serological diagnosis of viral hepatitis C in children in perinatal transmission of infection

N.E.Senyagina¹, V.V.Krasnov¹, A.E.Lavrova², N.M.Khokhlova²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy;

²Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology

■ *Key words:* children of first year of life, viral hepatitis C, perinatal transmission, HCV

В связи с проводимой в России вакцинацией против вирусного гепатита В в последние годы отмечается значительное снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом В у детей, и наметилась тенденция к снижению заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В. При этом у детей первого года жизни заметно возрастает доля острого вирусного гепатита С – с 54,2% в 1999 г. до 85,8% в 2005 г. В этиологической структуре хронических вирусных гепатитов у детей также увеличивается доля хронического вирусного гепатита С (ХГС) – с 25% в 1995 г. до 51% в 2005 г. [1, 2].

Высокие показатели заболеваемости вирусным гепатитом С (ВГС) у детей первого года жизни обусловлены активным вовлечением в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста и перинатальной передачей инфекции от инфицированной матери новорожденному ребенку [2–4]. В Российской Федерации, по данным О.Н.Ершовой (2001, 2006) и Т.Ф.Рябикиной (2005), частота обнаружения антител к вирусу гепатита С (анти-HCV) у беременных женщин за последние годы выросла в 3–6 раз [2, 4]. В связи с ростом числа инфицированных беременных женщин прогнозируется дальнейшее увеличение заболеваемости ВГС детей раннего возраста вследствие перинатального инфицирования [2].

Известно, что вертикальный путь передачи инфекции реализуется у 2,4–8,0% новорожденных. Факторами риска перинатальной трансмиссии вируса гепатита С (HCV) являются: высокая вирусная нагрузка у матери и коинфекция ВИЧ. До настоящего времени не изучена связь генотипа HCV с риском перинатального инфицирования. Сведения о естественном течении ВГС у детей в результате перинатальной передачи инфекции в литературе малочисленны, однако известно, что для детей раннего возраста характерно первично-хроническое течение заболевания [5–7].

У детей первого года жизни ранняя серологическая диагностика ВГС при перинатальной передаче HCV-инфекции затруднена ввиду длительной циркуляции трансплацентарных материнских анти-HCV иммуноглобулинов (Ig) класса G [3].

Цель исследования: изучить особенности выявления IgG-антител к белкам HCV у детей при перинатальной передаче ВГС.

Под наблюдением в Детском гепатологическом центре Нижнего Новгорода в 2005–2009 гг. находились 305 детей, рожденных матерями с ХГС. Обследование пациентов выполнялось на основании Санитарно-эпидемиологических правил 3.1.958-00 «Профилактика вирусных гепатитов». На 1-м году жизни наблюдение и лабораторное обследование детей осуществлялось в 3–4, 6–7, 9–10, 12–13-й мес жизни. На 2-м году жизни в возрасте 15–16, 18–19, 21–22, 24 мес проводилось обследование только анти-HCV-серопозитивных детей и пациентов с подтвержденным ВГС. В периоды наблюдения у всех детей в сыворотке крови определяли рибонуклеиновую кислоту (РНК) HCV и анти-HCV IgG.

РНК HCV определяли методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы «АмплиСенс-200»

Для корреспонденции:

Сенягина Наталья Евгеньевна, ассистент кафедры детских инфекций Нижегородской государственной медицинской академии, заведующая консультативно-диагностическим отделением Детского гепатологического центра Нижнего Новгорода
Адрес: 603041, Нижний Новгород, пр. Ильича, 54
Телефон: (831) 293-5863

Статья поступила 02.09.2009 г., принята к печати 24.11.2009 г.

Таблица 1. Частота выявления IgG-антител к белкам HCV у детей 1-й группы

Возраст	Число детей, абс.	Частота выявления IgG-антител к белкам HCV							
		анти-core IgG		анти-NS ₃ IgG		анти-NS ₄ IgG		анти-NS ₅ IgG	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. 3–4 мес	277	277	100	244	88,1	179	64,6	170	61,4
2. 6–7 мес	259	259	100	201	77,6	89	34,4	104	40,2
				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$	
3. 9–10 мес	130	130	100	62	47,7	13	10	16	12,3
				$p_{2-3} < 0,05$		$p_{2-3} < 0,05$		$p_{2-3} < 0,05$	
4. 12–13 мес	26	26	100	3	11,5	2	7,7	1	3,8
				$p_{3-4} < 0,05$					
5. 15–16 мес	7	7	100	0	–	0	–	0	–

Здесь и далее в таблицах: *p* – достоверность различий при сравнении показателей в соответствующих строках.

(«ФГУ ЦНИИЭ Роспотребнадзора», Россия), методом иммуноферментного анализа (ИФА) выявляли анти-HCV, анти-core IgG, анти-NS₃ IgG, анти-NS₄ IgG, анти-NS₅ IgG. Для их диагностики использованы тест-системы «ИФА-АНТИ-HCV», «ИФА-АНТИ-HCV-спектр-G», (НПО «Диагностические системы», Россия). Оптическая плотность положительных образцов оценивалась согласно рекомендациям производителя и измерялась в единицах оптической плотности (е.о.п.).

Полученные результаты обработаны с помощью программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Рассчитывали среднее значение (*M*), ошибку средней величины (*m*). Для оценки результатов использовали *t*-критерий Стьюдента, коэффициенты корреляции Спирмена (*R*). Различия считались достоверными при *p* < 0,05.

По результатам определения РНК HCV все дети были разделены на 2 группы. Первую группу составили 277 (90,8%) детей, в сыворотке которых РНК HCV не была выявлена, вторую группу – 28 (9,2%) детей, у которых при первичном обследовании в возрасте 3–4 мес был диагностирован острый ВГС. Основанием для установления этого диагноза служило двукратное выявление РНК HCV в крови и совпадение генотипов HCV у матери и ребенка.

Результаты исследования показали, что при отсутствии перинатальной передачи HCV-инфекции циркуляция анти-HCV-антител у детей сохраняется до 15–16 мес жизни, а в возрасте 18–19 мес наблюдается их полное исчезновение. Это отражает элиминацию материнских IgG-антител, полученных трансплацентарно. Так, у детей 1-й группы в возрасте 3–4 мес жизни анти-HCV-антитела выявлялись у всех пациентов, в 6–7 мес – у 259 из 277 (93,5%), в 9–10 мес – у 130 из 277 (46,9%), в 12–13 мес – у 26 из 277 (9,4%), в 15–16 мес – у 7 из 277 (2,5%) детей (*p* < 0,05).

Таблица 3. Оптическая плотность положительных образцов IgG-антител к белкам HCV у детей 1-й группы (е.о.п.)

Возраст	Оптическая плотность образцов							
	анти-core IgG		анти-NS ₃ IgG		анти-NS ₄ IgG		анти-NS ₅ IgG	
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>
1. 3–4 мес	277	3,183 ± 0,041	244	2,893 ± 0,054	179	2,477 ± 0,720	170	2,427 ± 0,066
2. 6–7 мес	259	2,216 ± 0,054	201	1,430 ± 0,054	89	1,065 ± 0,074	104	0,978 ± 0,071
				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$
3. 9–10 мес	130	1,213 ± 0,037	62	0,675 ± 0,053	13	0,523 ± 0,094	16	0,600 ± 0,062
				$p_{2-3} < 0,05$		$p_{2-3} < 0,05$		$p_{2-3} < 0,05$
4. 12–13 мес	26	0,680 ± 0,057	3	0,675 ± 0,096	2	0,617 ± 0,224	1	0,510
				$p_{3-4} < 0,05$				
5. 15–16 мес	7	0,415 ± 0,047	0	–	0	–	0	–
				$p_{4-5} < 0,05$				

n – число детей, абс.

Таблица 2. Частота выявления IgG-антител к белкам HCV у детей 2-й группы

Периоды наблюдения	Число детей, абс.	Частота выявления IgG-антител к белкам HCV							
		анти-core IgG		анти-NS ₃ IgG		анти-NS ₄ IgG		анти-NS ₅ IgG	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. 3–4 мес	28	28	100	28	100	20	71,4	17	60,7
2. 6–7 мес	28	28	100	28	100	23	82,1	12	42,9
3. 9–10 мес	28	28	100	28	100	26	92,9	18	64,3
						$p_{1-3} < 0,05$			
4. 12–13 мес	28	28	100	28	100	26	92,9	20	71,4
						$p_{2-4} < 0,05$			
5. 15–16 мес	27	27	100	27	100	26	96,3	17	63
6. 18–19 мес	25	25	100	24	96	24	96	17	68
7. 21–22 мес	24	24	100	24	100	23	95,8	17	70,8
8. 24 мес	24	24	100	24	100	23	95,8	17	70,8

Во то же время, при перинатальной передаче HCV-инфекции частота выявления анти-HCV-антител в течение первых 24 мес жизни существенно не менялась. Так, у всех детей 2-й группы в возрасте 3–4, 6–7, 9–10 и 12–13 мес жизни выявлялись анти-HCV-антитела, в возрасте 15–16 мес – у 27 из 28 (96,4%), в 18–19 мес – у 25 из 28 (89,3%), в 21–22 и 24 мес жизни – у 24 из 28 (85,7%) пациентов.

Установлено, что у всех детей в течение первых 2 лет жизни выявлялись анти-core IgG (табл. 1, 2).

У пациентов 1-й группы на 1-м году жизни с возрастом отмечалось значительное уменьшение частоты выявления анти-NS₃ IgG, анти-NS₄ IgG, анти-NS₅ IgG (табл. 1). В возрасте 6–7 мес данные антитела выявлялись значительно реже, чем в 3–4 мес жизни; в возрасте 9–10 мес – существенно реже, чем в 6–7 мес. К 12–13 мес жизни достоверное снижение частоты выявления анти-NS₃ IgG сохранялось, а также отмечалась тенденция к уменьшению частоты выявления анти-NS₄ IgG и анти-NS₅ IgG.

У пациентов 2-й группы во все периоды наблюдения анти-NS₃ IgG выявлялись со стабильно высокой частотой (96–100%) (табл. 2). В возрасте 9–10 мес установлено статистически достоверное увеличение частоты выявления анти-NS₄ IgG по сравнению с результатами обследования в 3–4 мес жизни, а к 12–13 мес жизни отмечено значительное нарастание частоты выявления анти-NS₅ IgG по сравнению с результатами обследования в 6–7 мес.

У детей, рожденных от матерей с ХГС, выявлена взаимосвязь между наличием РНК HCV и появлением к 9–10-и мес жизни анти-NS₄ IgG, отсутствующих в 3–4 мес жизни, а также появлением к 12–13 мес анти-NS₅ IgG, отсутствующих в возрасте 6–7 мес (соответственно, *R* = 0,44, *p* < 0,05 и *R* = 0,52, *p* < 0,05).

Таблица 4. Оптическая плотность положительных образцов IgG-антител к белкам HCV у детей 2-й группы (е.о.п.)

Возраст	Оптическая плотность образцов							
	анти-core IgG		анти-NS ₃ IgG		анти-NS ₄ IgG		анти-NS ₅ IgG	
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>
1. 3–4 мес	28	3,658 ± 0,039	28	3,026 ± 0,140	20	2,596 ± 0,139	17	2,104 ± 0,228
2. 6–7 мес	28	3,596 ± 0,057	28	2,456 ± 0,170	23	1,620 ± 0,248	12	1,316 ± 0,217
				$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$
3. 9–10 мес	28	3,533 ± 0,66	28	2,988 ± 0,156	26	2,020 ± 0,214	20	1,241 ± 0,147
				$p_{2-3} < 0,05$				
4. 12–13 мес	28	3,422 ± 0,114	8	2,892 ± 0,164	26	2,548 ± 0,205	20	1,867 ± 0,270
						$p_{3-4} < 0,05$		$p_{3-4} < 0,05$
5. 15–16 мес	27	3,318 ± 0,145	27	2,995 ± 0,174	26	2,655 ± 0,199	17	2,535 ± 0,181
								$p_{4-5} < 0,05$
6. 18–19 мес	25	3,527 ± 0,130	24	3,373 ± 0,058	24	2,727 ± 0,167	17	2,830 ± 0,130
7. 21–22 мес	24	3,509 ± 0,091	24	3,231 ± 0,066	23	2,924 ± 0,100	17	2,711 ± 0,201
8. 24 мес	24	3,510 ± 0,790	24	3,258 ± 0,81	23	3,152 ± 0,132	17	2,912 ± 0,173

n – число детей, абс.

Анализ динамики оптической плотности положительных образцов IgG-антител к белкам HCV у пациентов 1-й группы показал (табл. 3), что при отсутствии перинатальной передачи HCV-инфекции у детей к 15–16-и мес жизни происходит постепенное снижение оптической плотности положительных образцов анти-core IgG, а также статистически достоверное снижение оптической плотности положительных образцов анти-NS₃ IgG, анти-NS₄ IgG, анти-NS₅ IgG в возрасте 6–7 и 9–10 мес.

У детей 2-й группы при анализе оптической плотности положительных образцов анти-core IgG во все периоды наблюдения достоверных различий не выявлено (табл. 4). К 6–7 мес жизни у пациентов 2-й группы установлено достоверное снижение оптической плотности положительных образцов анти-NS₃ IgG, анти-NS₄ IgG, анти-NS₅ IgG. При этом в возрасте 9–10 мес отмечалось значительное увеличение оптической плотности положительных образцов анти-NS₃ IgG по сравнению с результатами обследования в 6–7 мес жизни, а в 12–13 мес жизни показатели оптической плотности положительных образцов анти-NS₄ IgG и анти-NS₅ IgG существенно превышали таковой в возрасте 9–10 мес. Достоверное увеличение оптической плотности положительных образцов анти-NS₅ IgG в этой группе детей сохранялось и в 15–16 мес жизни (табл. 4).

При изучении спектра IgG-антител у детей обеих групп установлено, что их изолированное выявление в возрасте 6–7, 9–10, 12–13 и 15–16 мес свидетельствует об отсутствии перинатальной передачи HCV-инфекции. Так, в 1-й группе изолированное выявление анти-core IgG отмечено у 52 из 259 (20,1%) детей в возрасте 6–7 мес, у 64 из 130 (49,2%) – в 9–10 мес, у 23 из 26 (88,5%) – в 12–13 мес и 7 из 7 (100%) пациентов – в 15–16 мес. В то же время ни у одного ребенка 2-й группы изолированного выявления анти-core IgG не отмечалось ($p < 0,05$). Кроме того, у детей 2-й группы в возрасте 9–10, 12–13 и 15–16 мес достоверно чаще, чем у детей 1-й группы выявлялся следующий серологический профиль – анти-core IgG + анти-NS₃ IgG + анти-NS₄ IgG + анти-NS₅ IgG (соответственно, у 18 из 28 (64%) и 7 из 130 (5,4%) в 9–10 мес, $p < 0,05$; 19 из 28 (67,9%) и 1 из 26 (3,8%) в 12–13 мес, $p < 0,05$; 16 из 27 (59,3%) и 0 в 15–16 мес, $p < 0,05$).

Таким образом, для детей с перинатальной передачей ВГС характерно сохранение анти-HCV-антител в возрасте старше 15–16 мес; появление к концу 1-го года жизни ранее отсутствующих анти-NS₄ IgG и анти-NS₅ IgG, стабильно вы-

сокая оптическая плотность положительных образцов анти-core IgG на 1–2-м году жизни; увеличение оптической плотности положительных образцов анти-NS₃ IgG, анти-NS₄ IgG, анти-NS₅ IgG. У детей, рожденных от матерей с ХГС, выявление в 9–10, 12–13, 15–16 мес жизни серологического профиля анти-core IgG + анти-NS₃ IgG + анти-NS₄ IgG + анти-NS₅ IgG свидетельствует в пользу наличия перинатальной передачи ВГС.

Литература

- Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б. Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему. Детские инфекции 2006; 4: 4–6.
- Рябикова Т.Ф., Ефимов Е.И., Никитин П.Н. Заболеваемость парентеральными вирусными гепатитами В и С в Приволжском Федеральном Округе (1997–2006 гг.). Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: тезисы докл. VII всероссийской научно-практической конференции. М., 2007; 135–7.
- Ершова О.Н. Характеристика современных эпидемиологических особенностей HС-вирусной инфекции и активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000; 29.
- Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006; 24–5.
- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей. М., 2003; 432.
- Московская И.А. и др. Клиническая характеристика вирусных гепатитов А, В, С у детей первого года жизни. Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: тезисы докладов IV Российской научно-практической конференции. М., 2001; 235–7.
- Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. J Hepatol. 1999; 31 (Suppl.1): 9–16.

Информация о соавторах:

Краснов Виктор Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Нижегородской государственной медицинской академии
Адрес: 603011, Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, 66
Телефон: (831) 248-8009

Лаврова Алла Евгеньевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела клиники патологии детей младшего возраста нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии
Адрес: 603590, Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
Телефон: (831) 436-0384

Хохлова Нина Михайловна, старший лаборант-исследователь отдела клиники патологии детей младшего возраста нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии
Адрес: 603590, Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
Телефон: (831) 436-0384