

Распределение больных рассеянным склерозом по генам TNFα и CD40 представителей якутского и неякутского происхождения

Ген	Аллели	Саха (n=14)	Европейцы (n=61)	Всего (n=75)
TNFα rs1800629	G	16	110	126
	A	12	12	24
X ²		14,546: p<0,005		
CD40 rs6074022	T	19	72	91
	C	9	32	41
X ²		0,019: p>0,05		

CD40 тождественны ($p>0,05$), т.е. этот ген у обоих этносов ассоциирован с заболеванием рассеянным склерозом, в то время как по локусу гена TNFα они достоверно различаются ($p<0,005$). Больные РС саха в отличие от больных европейцев не ассоциированы с геном TNFα. Возможно, с этим связано и относительно низкое соотношение +1/-4 интратекального синтеза IgG у представителей саха. Такое соотношение характерно для азиатских народов [6]. Однако это соотношение у больных европейского происхождения, проживающих в Якутии, тоже низкое (+2/-1) по сравнению с литературными данными (+6/-1).

Возможно, природно-климатические условия проживания на Севере влияют на механизм протекания патогенеза рассеянного склероза.

Обсуждение. Sophie Chabot [5] с группой исследователей предложили схему участия CD40-CD40L в активации микроглии (рисунок). Она осуществляется контактом двух ее рецепторов CD40 и CD23 с лигандами, проникающими в мозг периферическими CD4 Т-клетками. Рецептор CD40 на микроглии рассматривается как усилитель воспалительного ответа.

В покое микроглия продуцирует немного CD40 рецепторов, но заметно повышается их уровень с активацией микроглии, при воздействии цитокинов (IFNγ и заметно

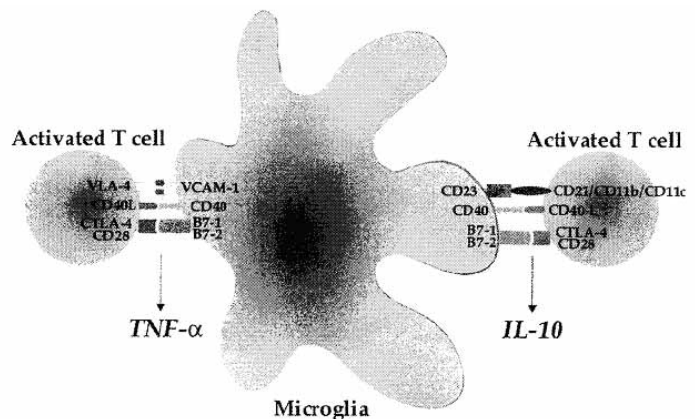
хуже TNFα и LPS).

Периферические CD4 Т-клетки несут лиганды CD40L и CD23L. Активированный клеточный комплекс секретирует цитокины TNFα и интерлейкин IL10, по своему действию являющиеся антагонистами. Доминирование секреции одного подавляет действие другого. Баланс между действием воспалительного цитокина TNFα и противовоспалительного IL10 определяет клиническое состояние больного.

Представленный на рисунке клеточный комплекс должен включать и В-клетку (контакт CD4 Т-клеток с рецептором CD40 В-клетки), с активацией которой происходит последующая секреция IgG.

Наблюдаемое различие по цитокину TNFα, а также в соотношении интратекального олигоклонального синтеза IgG у больных саха, по-видимому, объясняется доминирующим влиянием цитокина IL-10, подавляющего действие TNFα.

Формирование воспалительного клеточного комплекса с проникающими в мозг периферическими Т-клетками свидетельствует о прямом участии адаптивного иммунитета организма, приобретенного в результате экзогенного (инфекции или другие факторы) воздействия на фоне генетической



Клеточный комплекс: микроглия-Т клетка [5]

предрасположенности к дисфункции иммунной системы.

Литература

1. Cerebrospinal fluid IgG profiles and multiple sclerosis in Japan / F. Moriwaka, K. Sugiyama [et al.] // Acta Neurol. Scand. 1993, 88; 178-183.
2. Tumor necrosis factor -α mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present / R. Ramenaden, J. Peng [et al.] // The journal of neuroscience. - 2008, 28(20); 5321-5330.
3. CD40/CD40L dyad in the inflammatory and immune responses in the central nervous system / J. Huang, W. Gong [et al.] // Cellular & Molecular Immunology. - 2006; 3(3): 163-169.
4. Ponomarenko N. Autoantibodies to myelin basic protein catalyze site-specific degradation of their antigen / N. Ponomarenko, O. Durova, I. Vorobiev [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006; 103(2); 281-286.
5. Chabot S. / Mechanism of IL-10 production in human microglia-T cell interaction / S. Chabot, G. Williams, M. Hamilton [et al.] // Journal of immunology, 1999; 162; 6819-6828.
6. Lim S.Y., C. Constaninescu / TNFα: Paradigm of paradox and complexity in multiple sclerosis and its animal models / S.Y. Lim, C. Constaninescu // The open autoimmunity journal, 2010; 2: 160-170.
7. Thompson E.J., Keir G. / Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins / E.J. Thompson, G. Keir // Ann. Clin. Biochem. - 1990; 27; 425-435.

Т.Г. Дмитриева, Е.Ф. Аргунова ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЯКУТИИ

УДК: 616.36-002.2:616-053.2(571.56)

В статье представлены данные о хронических вирусных гепатитах у детей с онкогематологическими заболеваниями. Были оценены клинико-лабораторные данные 11 детей с хроническими вирусными гепатитами В и С, среди которых 10 пациентов с моноинфекцией и 1 – с микст-гепатитом В+С. Представлены результаты лечения интерфероном-α ХВГ у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: хронические гепатиты С и В, онкогематологические заболевания, дети, интерферон-альфа.

ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, DTG63@mail.ru; **АРГУНОВА Елена Филипповна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, eargunova@mail.ru.

This article presents data on chronic viral hepatitis of children with oncohematological diseases. There were evaluated clinical and laboratory data of 11 children with chronic viral hepatitis B and C, among which 10 patients were with mono-infection and 1 was with mixed-hepatitis B + C. It also presents results of treatment of chronic viral hepatitis with interferon-alpha in children with hematologic malignancies.

Key words: chronic hepatitis C, chronic hepatitis B, oncohematological diseases, children, interferon-α.

Введение. Хронические вирусные гепатиты – серьезная проблема здравоохранения вообще и педиатрии в частности. У детей доля гепатита С составляет 40,8%, еще у 5% Хронический гепатит С (ХГС) протекает в сочетании с хроническим гепатитом В (ХГВ), у 1% детей – в сочетании с G и около 1% больных ХГС имеют маркеры вирусов гепатита В и D [4].

Наибольшая частота обнаружения маркеров гепатитов В и С отмечена в ряде регионов России, одним из которых является Республика Саха (Якутия). По официальным данным, в Якутии 11,6% популяции и 4,5% коренного населения являлись позитивными по HBsAg и anti-HCV соответственно. При этом частота носительства HBsAg у беременных женщин 2-кратно превышала соответствующий федеральный показатель (2 и 1,1%, соответственно). В арктических улусах РС (Я) частота обнаружения HBsAg у детей от 0 до 14 лет составляет 4,2% (в центральной зоне РФ – 2,7%) [3, 4, 6, 7].

Инфицированность вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) детей с острыми лейкозами (ОЛ) очень велика, по данным Рейзис А.Р., достигает 75%, из них 25-30% больных заражены ВГВ, 35-45% – ВГС, нередко их сочетания. Причиной столь высокой инфицированности вирусами гепатитов являются массивная гемотрансфузионная нагрузка, состояние глубокой иммунодепрессии, токсическое поражение печени на фоне полихимиотерапии (ПХТ) [2, 3]. В условиях, когда в настоящее время 60-80% детей с ОЛ выздоравливают, гепатит для них в дальнейшем становится серьезной проблемой [2].

При применении интерферона-альфа в лечении хронического ВГС (ХВГС) у детей с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) элиминация вируса происходит в 47,6% случаев [4].

Целью работы явилось изучение вирусных гепатитов у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы исследования. Изучались стационарные карты детей с диагнозом ОЛ, получавших лечение в гематологическом отделении (ГО) ПЦ РБ №1-НЦМ за период с 2000 по 2008 г. Диагноз ОЛ был выставлен 83 детям, из них острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) диагностирован у 64 детей (77,1%), острый нелимфобластный лейкоз (ОНЛЛ) – у 19 детей (22,9%). Из 83 больных с ОЛ вирусное поражение печени было выявлено у 10 детей (12%). ВГС был диагностирован у 6 детей (7,2%), ВГВ – у 3 (3,6%) и у 1 пациента был диагностирован микс-

гепатит В+С. Восемь пациентов с ВГ страдали ОЛЛ (12,5% всех детей с ОЛЛ), один ребенок – острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) (5,3% всех ОМЛ) и один мальчик – бифенотипическим лейкозом. У одной девочки был установлен диагноз: гистиоцитоз из клеток Лангерганса.

Диагноз ВГ всем больным был поставлен на основании методов исследования ИФА и ПЦР (качественный и количественный). Всем пациентам проводились исследования перед началом терапии и после окончания ее – определение антител к щитовидной железе, ЭЭГ, гемограмма, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови ежемесячно во время терапии; ПЦР (качественный и количественный) через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. от начала терапии. После окончания лечения ежеквартально проводился ПЦР-контроль.

Оценка эффективности противовирусной терапии проводилась на основании рекомендаций «Американской ассоциации по изучению заболеваний печени». Терапию считали эффективной, если у пациента наблюдался стойкий вирусологический ответ, т.е. отсутствие генома вируса в крови в течение 6 или 12 мес. после окончания лечения. Ранний вирусологический ответ оценивали через 3 мес. лечения и использовали для предсказания стойкого вирусологического ответа. Предранний вирусологический ответ оценивался через 1 мес. от начала терапии и также использовался для предсказания стойкого вирусологического ответа [1, 8].

Результаты и обсуждение. Все больные, поступающие в гематологическое отделение, обследуются на маркеры вирусных гепатитов (ВГ). Среди всех больных с ОЛ только у одного до госпитализации был поставлен диагноз хронический вирусный гепатит В. У этого ребенка был выявлен HbsAg, другие маркеры ВГВ не определялись.

При серологическом исследовании у больных ВГС определялись anti-HCVcor, anti-NS по два и более пула, таким образом всем был диагностирован впервые выявленный хронический гепатит С. У больных ВГВ HbsAg, anti-HBcor IgG и anti-HBcor Ig M определялись у всех детей, HBeAg только у 1 больного.

Наличие активной репликации подтверждено методом ПЦР. Среди больных ВГВ DNA HBV обнаружена у всех детей, RNA HCV – у 5 из 6 пациентов. У больного с микс-гепатитом активная репликация DNA HBV сменялась RNA

HCV, периода ремиссии у этого пациента практически не было.

Серологические маркеры гепатита были впервые выявлены: в основном на этапе лечения – консолидация ремиссии (у 8 детей с ОЛЛ, одна пациентка с гистиоцитозом из клеток Лангерганса), у 2 больных – на этапе поддерживающей терапии (1 ребенок с ОЛЛ, 1 – с ОМЛ). Больные с ОЛ испытывают основную гемотрансфузионную нагрузку на этапе ПХТ – индукция ремиссии, которая длится 43 дня. Так, среднее количество гемотрансфузий (эритроцитная масса или отмытые эритроциты) в индукции у детей с ВГ составило 6,75±1,2 раза, переливаний СЗП – 2,57±0,7 концентрата тромбоцитов – 26,5±3,4 дозы, альбуминов – 4,4±0,2.

Визуально проявления желтухи в виде иктеричности склер, потемнения мочи были только у одной больной, но в сыворотке крови повышение уровня общего билирубина (максимально до 30,1) отмечалось у 3 пациентов. У всех детей была умеренная гепатомегалия. Гиперферментемия определялась у 6 детей (с ВГВ – у 4, с ВГС – у 2). Повышение уровня АЛТ колебалось в пределах от 49,3 до 124 Ед/л и в среднем составило 71,8±12 Ед/л, уровень АСТ изменялся от 47 до 86 Ед/л и в среднем составил 58,3±5,6 Ед/л. У некоторых детей (4 пациентов) отмечалось и поражение билиарной системы – повышение ЩФ в 2-4 раза (норма 98-279 ед/л) и ГГТП в 4-6 раз (норма). Однако следует отметить, что все изменения биохимических показателей определялись на фоне ПХТ как при наличии активной репликации HBV или HCV, так и в ремиссии. У пациентов без ВГ, получавших ПХТ, также отмечались гиперферментемия, реже гипербилирубинемия. Таким образом, однозначно дифференцировать токсическое и вирусное поражение гепатоцитов у пациентов с ОЛ и ВГ в периоде обострения не представляется возможным.

На УЗИ выявлялись однородные диффузные изменения паренхимы печени со средней эхоплотностью – у 6 пациентов, повышенной эхоплотностью – у 4 детей, мелкозернистая эхоструктура выявлена у 2 детей. Изменения со стороны внутрипеченочных желчных протоков и портальной вены ни у кого не выявлены. Уплотнение стенок желчного пузыря имело место у 5 больных.

В отделении гематологии лечение гепатитов (токсических и вирусных) у детей с ОЛ проводилось патогенетически, в основном применялись гепа-

топротекторные средства (гептрал, урсофальк, рибоксин, токоферола ацетат, янтарная кислота). На фоне проводимой терапии отмечалось некоторое улучшение биохимических показателей. Противовирусная терапия не проводилась.

Больной с бифенотипическим ОЛ, ХВГВ (этому больному диагноз был установлен до начала ПХТ) умер на этапе лечения – консолидация ремиссии. Причиной смерти стала острая печеночная недостаточность.

Дети, успешно закончившие ПХТ, находились на диспансерном учете у гепатолога. Через 3 месяца при сохраняющейся гематологической ремиссии решался вопрос о проведении противовирусной терапии. Показанием к назначению терапии была доказанная ремиссия.

Через 3 месяца от окончания ПХТ у 2 пациентов определялась RNA HCV. Эти больные имели низкую вирусную нагрузку (< 600 000 МЕ/мл) и нормальные уровни АЛТ и АСТ. Противовирусная терапия была назначена препаратом Интрон А 3 млн МЕ 3 раза в неделю. У обоих детей отмечался предранний и ранний вирусологический ответ, в связи с чем выбранная схема была оставлена без изменений. На фоне интерфероновой терапии у этих детей не отмечались выраженные побочные эффекты. Лихорадочная реакция не превышала 38° С на первую инъекцию. В последующем подъем температуры отмечался у 1 больной, но не выше 37,5° С. Изменений со стороны общего анализа крови выявлено не было.

В дальнейшем, после окончания противовирусной терапии, у 1 больной был отмечен стойкий вирусологический ответ до 12 мес. У второй пациентки рецидив был зафиксирован на 3-м мес. от окончания противовирусной терапии.

У одного пациента активная репликация RNA HCV была зафиксирована через 12 мес. после окончания ПХТ. У 2 больных с ВГС обострение диагностировали через 1,5 года.

На этапе терапии Интрон А 3 млн МЕ 3 раза в неделю у 2 детей отмечался предранний и ранний вирусологический ответ, у одного мальчика ранний вирусологический ответ достигнут не был. Ему было назначено ежедневное

введение Интрон А 3 млн МЕ. На фоне проводимой терапии у всех пациентов отмечались побочные явления в виде лихорадочной реакции на инъекцию, мышечные боли, снижение аппетита и настроения. Изменений со стороны общего анализа крови выявлено не было. У больного с ежедневным введением препарата выраженность побочных явлений не отличалась от остальных пациентов.

Стойкий вирусологический ответ достигнут у одного пациента в течение 6 мес. Двое в настоящее время заканчивают курс противовирусной терапии (40 и 42 неделя). Оценка эффективности будет проведена в течение последующих 12 мес.

Заключение. Таким образом, инфицированность детей с ОЛ ВГ составила 12,0%, в т.ч. ГВ – 3,6, ГС – 7,2, ГВ+ГС – 1,2%. Маркеры гепатита обнаруживались в основном на этапе ПХТ – консолидация ремиссии, т.е. заражение вирусами гепатитов происходит во время индукции ремиссии, когда дети испытывают наибольшую гемотрансфузионную нагрузку. Клинические проявления поражения печени на фоне ПХТ могли быть вызваны как токсическим, так и вирусным агентом. Противовирусная терапия ГВ проводится через 3 мес. после окончания ПХТ при сохраняющейся клинко-гематологической ремиссии.

Для эффективной профилактики и ранней диагностики парентеральных вирусных гепатитов у детей с онкогематологической патологией:

- необходимо проводить строгий контроль доноров на гепатиты В и С;
- исследование на маркеры вирусных гепатитов у больных, находящихся на ПХТ, должно проводиться не реже 1 раза в 3 месяца;
- у детей с диагнозом ВГ контроль активной репликации (методом ПЦР) также должен проводиться 1 раз в 3 месяца.

Литература

1. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С в максимально ранние сроки / Е.В. Богословская, Г.А. Шипулин, Е.Н. Родионова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коп-роктологии. – 2007. – № 2. – С. 35-39.

Estimation of efficiency of antiviral therapy of chronic hepatitis C as early as possible / E.V. Bogoslovskaya, G.A. Shipulin, E.N. Rodionova

[et al.] // Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coproctology. – 2007. – № 2 – P. 35-39.

2. Рейзис А.Р. Принципы интерферонотерапии вирусных гепатитов у детей с онкогематологическими заболеваниями / А.Р. Рейзис // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 48-50.

Reizis A.R. Principles of interferonotherapy of viral hepatitis in children with oncohematological diseases / A.R. Reizis // Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology. – 2002. – V. 1, № 1. – P. 48-50.

3. Румянцев Н.А. Вирусный гепатит С у детей гематологическими и онкологическими заболеваниями / Н.А. Румянцев, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 96-101.

Rumyantsev N.A. Viral hepatitis C in children with hematological and oncological diseases / N.A. Rumyantsev, A.A. Maschan, A.G. Rumyantsev // Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology. – 2004. – V. 3, № 3. – P. 96-101.

4. Русанова М.Г. Лечение хронического гепатита С у детей с онкогематологическими заболеваниями / М.Г. Русанова, О.Г. Желудкова, Ш.Б. Досимов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии. – 2003. – Т. 2, № 1 – С. 49-56.

Rusanova M.G. Treatment of chronic hepatitis C in children with oncohematological diseases / M.G. Rusanova, O.G. Zheludkova, Sh.B. Dosimov // Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology. – 2003. – V. 2, № 1. – P. 49-56.

5. Семенов С.И. Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / С.И. Семенов. – М., 2007. – 41 с.

Semenov S.I. Epidemiologic features and clinical characteristics of viral hepatitis B, C and delta in the Republic of Sakha (Yakutia): abstract. dis. ... d-r med. scientist / S.I. Semenov. – M., 2007. – P. 41.

6. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТВ / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чердынченко. – М.: Изд-во «Новая волна», 2003. – С. 250-359.

Uchaikin V.F. Viral hepatitis from A to TTV / V.F. Uchaikin, N.I. Nisevich, T.V. Cherednichenko. – M.: «New wave». – 2003. – P.250-359.

7. Федосеева Л.Р. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита В у беременных в республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Р. Федосеева. – М., 2008. – 7 с.

Fedoseeva L.R. Clinico-epidemiologic characteristic of viral hepatitis B in the Republic of Sakha (Yakutia): abstract. dis. ... cand. med. scientist / L.R. Fedoseeva – Moscow, 2008. – P. 7.

8. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коп-роктологии. – 2008. – № 1. – С. 4-25.

Chronic hepatitis B: practical guidelines of the American Association on the Study of Liver diseases // Russian J. Gastroenterology, Hepatology, Coproctology. – 2008. – № 1. – P. 4-25.