

© Коллектив авторов, 2012

Н.В. РОГОЗИНА¹, Л.Г. ГОРЯЧЕВА², И.В. ШИЛОВА¹, А.А. ЛУЦКИЙ¹, Г.Ф. ЖЕЛЕЗНИКОВА¹, С.В. ЛАПИН³

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ

¹НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет;

³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Цель исследования. Установить частоту внепеченочных проявлений у детей с HCV-инфекцией и особенности течения заболевания у них.

Материалы и методы. Представлены особенности течения HCV-инфекции у 68 детей в возрасте от 10 до 18 лет с внепеченочными проявлениями и без них на основе сопоставления клинических симптомов заболевания, уровня вирусной нагрузки, генотипа вируса и иммунного ответа. Продолжительность болезни составляла более 10 лет.

Результаты. Исследование показало, что хронический гепатит С (ХГС) у детей протекает с печеночными проявлениями в 86,8% случаев, с сочетанием внепеченочных и печеночных проявлений — в 13,2% случаев. Выявлено, что среди системных проявлений преобладают поражения щитовидной железы (5,3%), кожные высыпания (3,6%) и артралгии (7,1%). Иммунный статус больных ХГС с внепеченочными проявлениями характеризуется активным угнетением гуморальных механизмов защиты в виде выраженной стимуляции синтеза ИЛ-4 и ИФН-α, а также выраженным угнетением продукции ИФН-γ по сравнению с детьми, больными ХГС без внепеченочных проявлений.

Заключение. Приведенные данные обосновывают необходимость контроля функций мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, уровней гормонов щитовидной железы и ревматоидного фактора для исключения внепеченочных проявлений у детей с длительностью ХГС более 10 лет.

Ключевые слова: гепатит С, дети, внепеченочные проявления, цитокины.

N.V. ROGOZINA¹, L.G. GORYACHEVA², I.V. SHILOVA¹, A.A. LUTSKY¹, G.F. ZHELEZNIKOVA¹, S.V. LAPIN³

THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C AND THE PREVALENCE OF EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS IN CHILDREN

¹Research Institute of Childhood Infections, Federal Biomedical Agency of Russia, Saint Petersburg;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

³Academician I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Federal Agency for Health Care and Social Development

Objective. To establish the frequency of extrahepatic manifestations in children with HCV infection and the specific features of their disease course.

Subjects and methods. The specific features of the course of HCV infection were analyzed in 68 children aged 10 to 18 years with and without extrahepatic manifestations, by comparing the clinical symptoms of the disease, the level of viral load, the genotype of the virus, and an immune response. The duration of the disease was more than 10 years.

Results. The investigation indicated that chronic hepatitis C (CHC) in the children showed hepatic manifestations in 86.8% of cases and that concurrent with extrahepatic and hepatic manifestations was in 13.2%. It was found that among the systemic manifestations, there was a predominance of thyroid diseases (5.3%), skin rashes (3.6%), and arthralgias (7.1%). The immune status of patients with CHC and extrahepatic manifestations was characterized by the active inhibition of humoral defense mechanisms as a significantly stimulated IL-4 and IFN-α synthesis and by the significant suppression of IFN-γ production as compared with those with CHC without extrahepatic manifestations.

Conclusion. The given data substantiate the necessity of monitoring the functions of the urinary and gastrointestinal tracts and the levels of thyroid hormones and rheumatoid factor to rule out extrahepatic manifestations in children with a more than 10-year history of CHC.

Key words: hepatitis C, children, extrahepatic manifestations, cytokines.

Гепатит С (ГС) — одна из актуальных научно-медицинских проблем, обусловленная высокой (70–80%) частотой формирования хронических форм заболевания и развитием неблагоприятных исходов, приводящих к инвалидизации [1–6]. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие два десятилетия хронические гепатиты станут основной проблемой национальных органов здравоохранения. В мире зарегистрировано около 250 млн человек с HCV-инфекцией, в РФ — не менее 2 млн. В настоящее время это заболевание рассматривается как своеобразный индикатор социального и медицинского благополучия общества [1, 5–8]. Проведенные к настоящему времени исследования свидетельствуют, что клиническая картина хронической инфекции, вызванной ГС, складывается из процессов, происходящих в печени, и признаков поражения других органов и систем, так называемых внепеченочных проявлений. У 91% больных с длительностью заболевания более 5 лет выявлялись его четкие клинико-лабораторные признаки: увеличение размеров печени и селезенки, астено-вегетативный синдром, сопровождающиеся длительным сохранением активности процесса и ремиссии или сменой периодов активности и ремиссии, независимо от продолжительности заболевания [1, 8]. По данным Т.В. Чердниченко и соавт., у 79% больных хроническим гепатитом С (ХГС) в течение 5–10 лет заболевание протекало с сохранением активности процесса (в 65% случаев низкой и минимальной степени), у всех отмечалось фиброзирование ткани печени (у 65% слабовыраженное). В то же время у 20–30% больных ХГС показатель АЛАТ в сыворотке крови не отличался от нормы [5, 9].

У 40–91% взрослых, больных ХГС, регистрируется широкий спектр внепеченочных поражений [6, 10–13]. В их патогенезе главную роль играет взаимоотношение факторов хозяина и вируса. Факторы хозяина (генетические предпосылки, возраст, исходное состояние противовирусного иммунитета) определяют возможность элиминации вируса или его персистенции, продукцию антигенов и характер иммунного ответа на них. HCV-инфекция протекает с нарушением клеточного и гуморального звена иммунитета, при этом определяется специфический ответ на структурные и неструктурные антигены HCV [14].

Исследования особенностей функционирования иммунной системы у пациентов с различными аутоиммунными и внепеченочными проявлениями ХГС привели к формированию представления о нем, как о заболевании, сопровождающемся глобальной иммунной дисрегуляцией, затрагивающей как Т-так и В-клеточный иммунный ответ [15–19].

К основным причинам аутоиммунной патологии, развивающейся на фоне ХГС, можно отнести:

— хроническую стимуляцию большим количеством генетически различных и постоянно изменяющихся антигенов, что обусловлено наличием квазивидовых популяций в организме одного хозяина [20];

— способность HCV инфицировать и размножаться в различных тканях (внепеченочная репликация), что может приводить к иммунной атаке последних. Проникновение вируса в клетки хозяина осуществляется, в частности, через связывание с рецептором CD81, который присутствует на поверхности гепатоцитов и многих других клеток, включая В-лимфоциты и клетки щитовидной железы [21, 22];

— расширение эпитопа (epitope spreading) — механизм, лежащий в основе многих аутоиммунных состояний, при котором в результате хронической антигенной стимуляции иммуногенные эпитопы, отличные от индуцирующих эпитопов, становятся основными мишенями иммунного ответа [23];

— прямое дисрегулирующее воздействие HCV на В-клетки, связанное со способностью вируса проникать и активно размножаться в В-лимфоцитах, приводя, помимо прочего, к нарушению экспрессии многих генов и гипермутациям в различных регионах ДНК. Вероятно, именно этот механизм определяет часто наблюдающуюся генерализованную и клональную экспансию В-клеток, а в отдельных случаях ведет к их лимфобластоидной трансформации. Установлено, также, что HCV обладает выраженной стимулирующей (как антигензависимой, так и антигеннезависимой) активностью в отношении В-клеток, снижая их порог активации более чем в 100 раз [24, 25].

— снижение супрессорной активности Т-регуляторных клеток (CD4+, CD25+) в отношении В-лимфоцитов у HCV-инфицированных лиц [26].

Все это побуждает В-клетки к продукции большого количества низко специфичных, перекрестно реагирующих антител, циркуляция которых в организме приводит к появлению иммунных комплексов и развитию реакций гиперчувствительности различного типа, повреждающих органы и ткани хозяина.

Кроме того, нарушения функционирования Т-клеточного звена иммунной системы ведет к агрессии цитотоксических лимфоцитов в отношении различных тканей, в частности эндокринных [22].

Реакция гиперчувствительности замедленного типа обуславливает появление в органах и тканях лимфомакрофагальных инфильтратов и иногда гранулематоза. В спектр внепеченочных поражений при HCV-инфекции входят смешанная криоглобулинемия, узелковый полиартериит, В-клеточная неходжкинская лимфома, синдром Шегрена, сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунный тиреоидит, поздняя кожная порфирия (спорадическая форма), тубулоинтерстициальный нефрит [12, 16, 19, 22].

Особую группу при инфицировании HCV составляют аутоиммунные патологии крови: иммунные цитопении, периферическая панцитопения, гемолитическая анемия, гипопластическая анемия. Известен ряд других поражений крови, обусловленных лимфотропностью этого вируса: моноклональная иммуноглобулинопатия и злокачественная лимфопролиферация.

По данным В.В. Серова и соавт. [8], ХГС у взрослых пациентов в 63,4% случаев протекает с печеночными проявлениями, в 20,0% — с внепеченочными

Для корреспонденции:

Рогозина Наталья Васильевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. вирусных гепатитов и заболеваний печени НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9
Телефон: (812)234-34-16
E-mail: lelekin96@mail.ru

(однако в дальнейшем у них могут появляться и печеночные проявления), в 4,7% — с сочетанием тех и других проявлений, а у 11,9% больных и печеночные, и внепеченочные клинические проявления отсутствуют, отклонения наблюдаются только в лабораторных анализах.

Подобных исследований по изучению течения ХГС у детей с внепеченочными проявлениями в доступной литературе нам встретить не удалось.

Цель работы — установить частоту внепеченочных проявлений у детей с HCV-инфекцией и особенности течения заболевания на основе сопоставления клинических симптомов, уровня вирусной нагрузки, генотипа вируса и иммунного ответа.

Материалы и методы

В период с 2005 по 2010 г. в клинике вирусных гепатитов НИИ детских инфекций были обследованы 68 детей, больных ХГС, в возрасте от 10 до 18 лет. Продолжительность болезни составляла более 10 лет.

Этиология заболевания была подтверждена на основании комплексного обследования путем определения антигенов вирусов гепатитов (HBsAg), и специфических антител к ним в крови: анти-HCV и антител к структурным и неструктурным белкам (core, NS3, NS4, NS5) методом ИФА на тест-системах второго поколения «Аквапаст» (НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург) в лаборатории этиологических методов исследования. Клинико-лабораторное обследование детей проводили амбулаторно 2–3 раза в год. При объективных осмотрах больных обращали внимание не только на общепринятые проявления гепатита, но и на выявление экстрапеченочных знаков и системных проявлений заболевания. Всем детям осуществляли УЗИ печени на аппарате Shimasonic-SLD 310. Активность вирусного процесса устанавливали по наличию и уровню РНК HCV в ПЦР, которую выполняли по стандартной методике на тест-системах «АмплиСенс» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) в лаборатории генной инженерии и молекулярной вирусологии НИИ гриппа РАМН. Уровень цитокинов IL-4, ИФН- γ и ИФН- α определяли в сыворотке крови методом твердофазного ИФА с помощью наборов ТОО «Полигност», ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин». Обследование для выявления уровня криоглобулинов в сыворотке крови проводили у всех больных. Для этого образцы крови больных забирали в подогретые до 37–39 °C пробирки типа вакутайнер и доставляли в лабораторию в термостате при 37 °C в течение 2 ч. После полного свертывания крови сыворотку отделяли центрифугированием (1200 об/мин, 10 мин) при 37 °C. Затем сыворотку инкубировали при 4 °C в течение 7 дней в пробирках для определения гематокрита и повторно центрифугировали (1500 об/мин, 10 мин) при 4 °C. Криокрит (отношение объема криопреципитата ко всему объему сыворотки) определяли визуально с точностью до 1%. Для контроля чистоты исследования криопреципитат повторно растворяли нагреванием до 37 °C, а также параллельно забирали кровь в вакутайнеры с цитратом натрия с последующим проведением всех этапов исследования. Определение

уровней аутоантител [антител к гладкой мускулатуре (ASMA), антимитохондриальных антител (AMA), антинуклеарных антител (ANA)] выполняли методом непрямой иммунофлюоресценции [набор реагентов ATS COMVI-1 IMMCO Diagnostic (США)], а уровня антител к микросомам печени и почек I-го типа (LKM-1) — методом твердофазного ИФА [набор реагентов Ymmulisa Anti-Liver Kindly Microcomal (anti-LKM-1) Antibode ELAISA JMMCO Diagnostic (США)]. Обследование проводили в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний.

В статье приведены данные исследований течения ХГС с внепеченочными проявлениями у взрослых пациентов, проведенных академической группой акад. РАМН В.В. Серова и сотрудниками кафедры терапии и профессиональных болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, проводимые с конца 80-х до начала 2000-х годов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Microsoft Exel 2000, StatSoft Statistica v 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что у детей с длительным сроком инфицирования ХГС в 86,8% случаев протекает с поражением только печени, а в 13,2% случаев — как с печеночными, так и с внепеченочными проявлениями.

Гендерные отличия в данном исследовании были типичными для больных ХГС: в группе больных без внепеченочных проявлений преобладали мальчики, а системные изменения чаще регистрировались у девочек. Возраст больных варьировал от 10 до 18 лет, в среднем составляя $12,6 \pm 4,8$ лет (табл. 1).

Течение заболевания у наблюдаемых больных было малосимптомным и медленно прогрессирующим. Самочувствие у детей практически не нарушалось, жалобы астенического характера выявляли лишь при целенаправленном опросе. Основными симптомами заболевания были диспепсический синдром (33,8%), увеличение печени (82,3%) и гиперферментемия (27,9%). Однако с увеличением длительности болезни с 5 до 10 лет достоверно чаще регистрировали астеновегетативный (с 27,9 до 63,2%) и геморрагический (с 8,8 до 30,8%) синдромы, а также патологию гастродуоденальной зоны, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (с 10,3 до 32,4%). Уровень активности ферментов у подавляющего большинства (61,7%) больных не отличался от нормы, а у остальных был минимальным или низким, но не у всех сохранялась длительная стабильность процесса. У 22% пациентов фаза ремиссии сменялась фазой репликации с биохимической активностью от минимальной до умеренно выраженной и наоборот. Минимальные нарушения белково-синтетической функции печени были выявлены у 11 (22,2%) больных.

Внепеченочные проявления были лишь у 13,2% детей, длительно болеющих ХГС, что существенно реже, чем у взрослых, у которых средняя распространенность составляет 44% ($p < 0,05$). У детей преоблада-

Табл. 1. Демографическая характеристика больных ХГС с внепеченочными проявлениями и без них ($M \pm m$)

Пол	Возраст, годы				n
	5–7	8–12	12–18	старше 18	
Мальчики					
с внепеченочными проявлениями	0	0	1	21 ± 4,2	22
без внепеченочных проявлений	6 ± 2,6	6 ± 3,7	15 ± 4,2	34 ± 3,0	61
Девочки					
с внепеченочными проявлениями	2 ± 3,0*	2 ± 2,3*	4 ± 3,8*	44 ± 2,6*	52
без внепеченочных проявлений	4 ± 3,4	6 ± 3,4	21 ± 6,4	27 ± 3,4	58
В с е г о...	12	14	41	126	193

* – достоверность различий между сравниваемыми группами, $p < 0,05$.

дали поражение щитовидной железы (5,3%), кожные высыпания (3,6%) и артралгии (7,1%). Синдром криоглобулинемии, ANA- и AMA-фактор, анти-LKM не были найдены ни у одного ребенка, тогда как у взрослых они выявляются в 12% случаев. В то же время, ревматоидный фактор определялся с одинаковой частотой как у детей, так и у взрослых – соответственно в 7,8 и 10% случаев. По данным исследователей, изучавших внепеченочные проявления у взрослых, именно появление и увеличение уровня ревматоидного фактора сопряжено с регистрацией внепеченочных проявлений у больных ХГС (рис.1).

Вирусологические исследования показали, что репликация вируса имела место у 82,4% больных, причем у 54,5% из них выявлялась вирусная активность с высоким (от 1,5 до 11 млн МЕ/мл) уровнем виремии, у 18,1% – со средним (от 250 до 600 тыс. МЕ/мл) и у 27,2% – с низким (от 20 до 80 тыс. МЕ/мл). В ходе исследования мы не выявили взаимосвязи между появлением системных синдромов ХГС и вирусной активностью. Аналогичные данные были получены и другими авторами, которые изучали частоту регистрации внепеченочных поражений у взрослых, больных ХГС, с различным уровнем вирусной нагрузки [8].

Результаты показали, что у детей, больных ХГС с системными проявлениями, одинаково часто регистрировали генотипы 3a и 1b, лишь у 1% одновременно

выявляли два генотипа – 1a и 1b. Принято считать, что внепеченочные проявления у больных ХГС не сопряжены с каким-то одним генотипом, однако A.G Viganì и соавт. [27] отмечали преобладание внепеченочных проявлений при генотипе 3a, L. Frangeul и соавт. [28] – при 1b.

Проведенное исследование также не выявило связи между развитием внепеченочных поражений и терапией ИФН-α. Среди 33 наблюдаемых нами детей, ранее (3–7 лет назад) получивших курс противовирусной терапии, внепеченочные проявления (поражение щитовидной железы) были выявлены лишь у 1 ребенка подросткового возраста через 4 года после завершения лечения.

Известно, что показатели биохимической активности (уровень АлАТ, АсАТ, протеинограмма) не в полной мере отражают состояние патологического процесса в печени, эти же закономерности были выявлены нами и относительно системных проявлений ХГС. Так, внепеченочные проявления одинаково часто регистрировали у детей без активности трансаминаз и с минимальной ее активностью. Хотя с увеличением длительности болезни чаще возникали внепеченочные синдромы (рис. 2), т. е. выявление

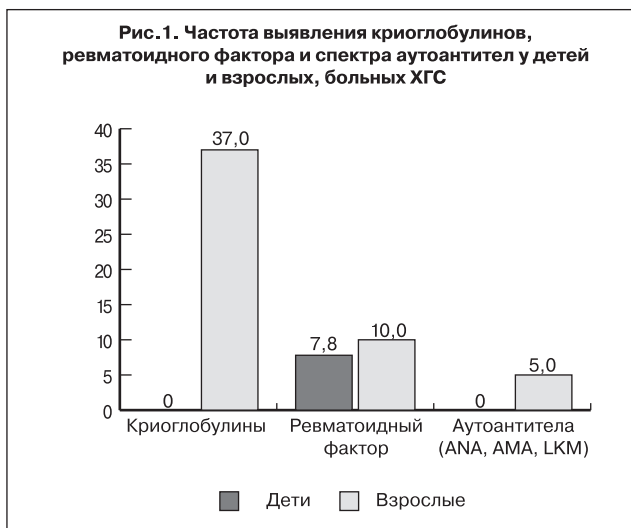


Табл. 2. Уровни цитокинов у детей, больных ХГС с внепеченочными проявлениями и без них ($M \pm m$)

Показатели	Норма (n=10)	ХГ С	
		с внепеченочными проявлениями (n=9)	без внепеченочных проявлений (n=41)
ФНО- α , пг/мл	19 \pm 4	1950 \pm 97 ^{*,**}	226 \pm 46 ^{*,**}
ИФН, пг/мл	9,9 \pm 7,1	456,0 \pm 20 ^{*,**}	5,9 \pm 8,6 [*]
ИФН- γ , пг/мл	92 \pm 24	18,4 \pm 3,4 ^{**}	67,25 \pm 12,8
IL-4, пг/мл	51 \pm 7	894 \pm 53 ^{*,**}	173 \pm 36 ^{*,**}
ИФН- γ /IL-4	1,8	0,02 ^{*,**}	0,38 ^{*,**}

* – достоверность различий между сравниваемыми группами, $p < 0,05$;

** – достоверность различий в сравнении со здоровыми детьми, $p < 0,05$.

внепеченочных проявлений у ребенка с небольшим сроком заболевания требует осторожного подхода к оценке причинно-следственных связей между фактом инфицирования и формированием системных проявлений, что в свою очередь обуславливает необходимость углубленного обследования детей подросткового возраста, инфицированных ХГС в раннем детстве.

В результате проведенного исследования зарегистрированы отличия в иммунном ответе у больных ХГС с внепеченочными проявлениями и без них (табл. 2).

У больных ХГС без системных поражений отмечалось изменение соотношения ИФН- γ /IL-4 за счет гиперпродукции цитокина Th2 — IL-4, а также активация синтеза провоспалительного цитокина ФНО- α (226 \pm 46 пг/мл), на фоне нормальных уровней ИФН- α и ИФН- γ (5,9 \pm 8,6 и 67,25 \pm 12,8 пг/мл), т. е. имел место значительный сдвиг в сторону гуморального иммунного ответа Th2-типа [3, 13, 16, 17].

У больных ХГС с внепеченочными проявлениями была зарегистрирована еще бóльшая инверсия баланса цитокинов Th1/Th2 (ИФН- γ /IL-4) с угнетением продукции главного медиатора клеточного ответа — ИФН- γ (18,4 \pm 3,4 пг/мл), тогда как синтез IL-4 резко возрастал и превышал выработку у здоровых детей в 50—100 раз (894 \pm 53 пг/мл). Также у этих пациентов наблюдалась выраженная стимуляция синтеза ФНО- α (1950 \pm 97 пг/мл), что является неблагоприятным фактором в плане развития фиброза печени.

Следовательно, ХГС у детей с внепеченочными поражениями характеризуется резкой поляризацией иммунного ответа в сторону дифференцировки Th2 с недостаточностью клеточного механизма защиты, несмотря даже на довольно высокие уровни выработки ИФН- α . Полученные данные оказались достаточно неожиданными, поскольку угнетение синтеза ИФН- γ не сопровождалось повышением активности трансаминаз. По-видимому, инверсия иммунного ответа была связана с воспалительным процессом, происходящим не в печени, а в других органах и системах. У детей с внепеченочными проявлениями установлено также умеренное повышение уровней иммуноглобулинов: IgM до 1,2 \pm 0,07 г/л (при норме 1,06 \pm 0,09 г/л), IgG до 11,7 \pm 0,06

г/л, (при норме 8,9 \pm 0,03 г/л) и IgE до 142,8 \pm 4,6 кЕ/л (при норме 100,0 \pm 32,0 кЕ/л), что также иллюстрирует выраженный гуморальный иммунный ответ организма. Тогда как у детей, длительно болеющих ХГС без внепеченочных проявлений, неспецифический гуморальный ответ практически отсутствовал. В активную фазу процесса у них регистрировали существенное снижение уровня IgM (0,7 \pm 0,09 г/л) и IgE (48,0 \pm 11,0 кЕ/л).

Таким образом, при проведении поэтапной профилактики рецидивов у детей с ХГС с определением критериев прогноза заболевания у длительно болеющих детей для улучшения качества их жизни, необходимо проводить исследования на выявление активации синтеза аутоантител, ревматоидного фактора, определение цитокинового статуса. Выявленные изменения требуют наблюдения и динамического контроля. Высокие уровни неблагоприятных показателей или их нарастание в динамике при сочетании с клинической симптоматикой являются показанием к иммуносупрессивной терапии. Доказано, что одним из методов ранней диагностики внепеченочных проявлений может быть тест на определение ревматоидного фактора.

Выводы

У детей с длительным сроком инфицирования ХГС протекает с печеночными проявлениями в 86,8% случаев, с сочетанием внепеченочных и печеночных проявлений — в 13,2%. Среди системных проявлений преобладают поражение щитовидной железы (5,3%), кожные высыпания (3,6%), артралгии (7,1%).

У детей, особенно у девочек, с длительностью заболевания ХГС более 10 лет в подростковом возрасте при диспансерном наблюдении необходимо проводить контроль функций мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, уровней гормонов щитовидной железы и ревматоидного фактора для исключения развития внепеченочных поражений.

Иммунный статус у детей, больных ХГС с неблагоприятным течением, характеризуется нарушением баланса цитокинов в виде резкой стимуляции синтеза IL-4 и ФНО- α при угнетении продукции ИФН- γ .

Литература

1. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты. СПб: Фолиант, 2003: 82–92.
2. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: Изд-во ВУНМЦ, 2003. 384 с.
3. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001; 3: 24–29.
4. Горячева Л.Г. НВ- и НС-вирусные инфекции у детей, инфицированных в раннем возрасте: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб, 2005. 46 с.
5. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей. М.: Новая волна, 2003. 431 с.
6. Милованова С.Ю., Тэгай С.В., Русских А.В., Козловская Л.В. Особенности поражения почек у больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией. Тер. арх. 2011; 11: 36–44.
7. Shiffman M. Management of patients with chronic hepatitis C virus infection and previous nonresponse. Rev. Gastroenterol. Disord. 2004; 4(Suppl.1): 22–30.
8. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. М: Медицина, 2004. 383 с.
9. Чередниченко Т.В. Гепатит С у детей. Детские инфекции. 2006; 5(2): 52–56.
10. Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб, 2000. 44 с.
11. Kazemi-Shirazi L., Petermann D., Muller C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C. J. Hepatol. 2000; 33: 785–790.
12. Kosmas N., Kontos A., Panayiotakopoulos G. et al. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients. J. Med. Virol. 2006; 78(10): 1257–1261.
13. Rizos T., Dimos G., Liberopoulos E.N. et al. Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis. Rheumatol. Int. 2005; 25(6): 469–471.
14. Kalantar-Zadeh K., Miller L.G., Daar E.S. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patient. Am. J. Kidney Dis. 2005; 46(5): 290–300.
15. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F. et al. Liver autoimmune serology a consensus statement from the committee of autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J. Hepatol. 1994; 41: 677–683.
16. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т. Внепеченочные проявления хронических диффузных заболеваний печени. Врач 2001; 3: 17–21.
17. Лобзин Ю.В., Никитин В.Ю., Сухина И.А. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания. Журн. микробиол. 2007; 6: 75–84.
18. Железникова Г.Ф., Горячева Л.Г., Шилова И.В. и др. Цитокины в прогнозе течения и эффективности терапии вирусных гепатитов В и С у детей. Рос. иммунол. журн. 2007; 1(3–4): 283–285.
19. Ferri S., Muratori L., Lenzi M et al. HCV and autoimmunity. Curr. Pharm. Des. 2008; 14(17): 1678–1685.
20. Liu L., Fisher B.E., Dowd K.A et al. Acceleration of hepatitis C virus envelope evolution in humans is consistent with progressive humoral immune selection during the transition from acute to chronic infection. J. Virol. 2010. 84(10): 5067–5077.
21. Ito M., Masumi A., Mochida K. et al. Peripheral B cells may serve as a reservoir for persistent hepatitis C virus infection. J. Innate Immun. 2010; 2(6): 607–617.
22. Antonelli A., Ferri C., Ferrari S.M. et al. Immunopathogenesis of HCV-related endocrine manifestations in chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia. Autoimmun Rev. 2008; 8(1): 18–23.
23. Gregorio G.V., Choudhuri K., Ma Y. et al. Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. Clin. Exp. Immunol. 2003; 133(3): 404–413.
24. Machida K., Cheng K.T., Pavio N. et al. Hepatitis C virus E2-CD81 interaction induces hypermutation of the immunoglobulin gene in B cells. J. Virol. 2005; 79(13): 8079–8089.
25. Rosa D., Saletti G., De Gregorio E. et al. Activation of naive B lymphocytes via CD81, a pathogenetic mechanism for hepatitis C virus-associated B lymphocyte disorders. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2005; 102(51): 18544–18549.
26. Boyer O., Saadoun D., Abriol J. et al. CD4+ CD25+ regulatory T-cell deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis. Blood 2004; 103(9): 3428–3430.
27. Vigani A.G., Pavan M.H., Tozzo R. et al. Comparative study of patients with chronic hepatitis C virus infection due to genotypes 1 and 3 referred for treatment in Southeast Brazil. BMC Infect. Dis. 2008; 4: 8–164.
28. Frangeul L., Musset L., Cresta P. et al. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. J. Hepatol. 1996; 25(4): 427–432.

Поступила 13.08.12

Сведения об авторах:

Горячева Лариса Георгиевна, д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Шилова Ирина Васильевна, канд. мед. наук, науч. сотр. отд. вирусных гепатитов и заболеваний печени НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России

Луцкий Антон Александрович, науч. сотр. отд. вирусных гепатитов и заболеваний печени НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России

Железникова Галина Федоровна, д-р. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической и лабораторной диагностики НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России

Лапин Сергей Владимирович, канд. мед. наук., зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию