# ИНТЕРЛЕЙКИНЫ КАК ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ МАРКЕРОВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Т.А. Кирсанова
*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина*

**Interleukins as one of possible markers for early diagnosis of viral hepatitis c at first year old children**
T.A. Kirsanova
Khar`kov National Medical University, Khar`kov, Ukraine

**Резюме**. *В работе представлены результаты исследования по разработке одного из возможных путей усовершенствования ранней диагностики вирусного гепатита С у детей первого года жизни, рожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом С, в крови которых обнаружены anti-HCV IgG, на основе изучения содержания интерлейкинов сыворотки крови в динамике наблюдения за детьми. Доказано, что у детей с материнскими антителами к вирусу гепатита С отмечается постепенное снижение титра anti-HCV IgG на фоне физиологического содержания интерлейкинов или уровень их не превышает норматив в 1,5—2 раза. У детей с собственными антителами anti-HCV IgG появлению РНК вируса в крови и синтезу anti-HCV IgM предшествует повышение уровня интерлейкинов, особенно ИЛ-6. Реакция интерлейкинов сыворотки крови может послужить одним из важных критериев определения принадлежности антител к вирусу гепатита С и более раннего подозрения на вирусный гепатит С у детей первого года жизни. Среди всех интерлейкинов наиболее специфическим ранним маркером развития вирусного гепатита С может быть ИЛ-6. В качестве одного из возможных методов уточнения принадлежности антител и более раннего подозрения о наличии у ребенка диагноза вирусного гепатита С у детей первого года жизни, рожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом С и в крови которых были обнаружены антитела anti-HCV IgG, может быть использован тщательный мониторинг титра антител класса IgM, IgG, ПЦР и уровня интерлейкинов в сыворотке крови (особенно ИЛ-6).*

**Ключевые слова:** *дети первого года жизни, вирусный гепатит С, интерлейкины, материнские антитела, собственные антитела, диагностика.*

**Abstract**. *The article presents the results of the research of improvement one of possible methods of early diagnostics of viral hepatitis C at first-year old children, who born from mothers with chronic viral hepatitis C, in blood anti-HCV IgG are revealed, based on the study of maintenance of blood serum interleukins in dynamic observation of children. Proven that for children with maternal antibodies to virus of hepatitis C gradual decrease of titer of anti-HCV IgG is marked on background of physiological maintenance of interleukins or their level doesn't exceed the normal in 1,5-2 time. For children with own antibodies of anti-HCV IgG a few months prior to viral RNA and synthesis of anti-HCV IgM in blood is observed increase of level of interleukins, especially IL-6. At children with their own anti-HCV IgG antibodies for few months before the synthesis of anti-HCV IgM are increased levels of interleukins, particularly IL-6. Thus, the serum interleukins response is an important criterion in determining the conditioning of antibodies to virus hepatitis C and earlier diagnosis of viral hepatitis C for first-year old children. Among all interleukins the most specific early marker of viral hepatitis C is IL-6. To clarify the belonging antibodies and more early diagnostics viral hepatitis C to all first-year old children, who born from mothers with chronic viral hepatitis C, and whose blood had educed antibodies of anti-HCV IgG, it is recommended the more careful monitoring of titer of antibodies of class IgM, IgG, PCR and level of interleukins in serum (especially IL- 6).*

**Key words:** *the children of the first year of life, viral hepatitis C, interleukins, maternal antibodies, own antibodies, diagnostic.*

## Введение

Вирусный гепатит С (ВГС) у детей имеет большую социальную значимость среди всех вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи ввиду его повсеместной распространенности и неблагоприятных последствий [1, 2]. Заболеваемость ВГС среди детей составляет 2,5 на 100 000 детского населения, а носительство вирусов составляет 9,4 на 100 000 [1, 3, 4]. Дети первого года жизни занимают особую группу среди больных, поскольку у них могут реализовываться анте- и перинатальный пути передачи вирусов. По данным литературы, в этиологической структуре вирусных гепатитов среди детей раннего возраста ВГС занимает ведущее место — 41,5%, в 80% случаев он имеет перинатальное происхождение, в 5% — антенатальное, в 15% — постнатальное [5—8]. Диагностика ВГС имеет много трудностей, особенно у детей первого

года жизни, рожденных от матерей, больных ВГС, поскольку нельзя исключить, что антитела являются материнскими, а виремия — транзиторной [9]. На сегодняшний день основанием для верификации перинатального инфицирования ВГС служат выявление РНК вируса гепатита С, стойкое повышение концентрации anti-HCV IgG core и NS 3-5, повышение активности цитолитических ферментов более двух норм, характерные изменения количественных критериев эхоскопии печени [10, 11]. Однако остаются невыясненными временные рамки и уровень IgG, позволяющие установить принадлежность антител к материнскому организму или организму ребенка [12].

**Цель исследования** — усовершенствование ранней диагностики вирусного гепатита С у детей первого года жизни, рожденных от матерей с хроническим гепатитом С.

**Материалы и методы**

Под наблюдением находилось 55 детей первого года жизни, из них 35 детей, в сыворотке крови которых в возрасте 1—3 месяцев жизни были обнаружены anti-HCV Ig G, и 20 здоровых детей, составивших контрольную группу. Кроме общепринятых клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования (клинический анализ крови и мочи, функциональные пробы печени, протеинограмма, коагулограмма, ПЦР сыворотки крови, УЗИ органов брюшной полости и др.), всем детям проводили ежемесячный мониторинг антител anti-HCV IgG и anti-HCV IgM (с помощью иммуноферментного анализа), определения интерлейкинов (ИЛ)-1β, -4, -6, интерферона (ИФН)γ (с помощью твердофазного иммуноферментного метода) в сыворотке крови.

**Результаты и обсуждение**

Нами было обследовано 35 детей первого года жизни, в сыворотке крови которых в возрасте 1—3 месяцев жизни были обнаружены anti-HCV Ig G, при этом активность АлАТ в крови была в пределах физиологической. Также нами были обследованы матери, у всех из них в крови также обнаружены anti-HCV IgG, а у 9 (25,7%) — в том числе и anti-HCV IgM. Исходные титры антител представлены в таблице 1.

*Таблица 1*

**Исходные титры антител anti-HCV Ig G у детей и их матерей**

| Титр антител (ед. опт. пл.) | Количество детей | | Количество матерей | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| 0,8—1,0 | 9 | 25,7 | 5 | 14,3 |
| 1,1—1,5 | 6 | 17,1 | 8 | 22,9 |
| 1,6—2,0 | 11 | 31,4 | 12 | 34,3 |
| 2,1—2,5 | 7 | 20,0 | 6 | 17,1 |
| 2,6 и более | 2 | 5,7 | 4 | 11,4 |

У 9 детей (25,7%) титр антител колебался в пределах 0,8—1,0 ед. опт. пл., 6 (17,1%) — 1,1—1,5; 11 (31,4 %) — 1,6—2,0; 7 (20,0%) — 2,1—2,5; 2 (5,7%) — более 2,6. У 5 матерей (14,3%) титр антител колебался в пределах 0,8—1,0; 8 (22,9%) — 1,1—1,5; 12 (34,3%) — 1,6—2,0; 6 (17,1 %) — 2,1—2,5; 4 (11,4%) — более 2,6.

Мы проанализировали титры антител класса IgG детей и их матерей и выяснили, что у 9 детей (25,7%) титр антител изначально был ниже, чем материнский, принадлежность антител была расценена как материнская, диагноз ВГС был снят. У 26 пациентов (74,3%) титр антител был выше, чем материнский, поэтому с целью уточнения принадлежности антител за ними проводилось последующее наблюдение. По результатам проведенного динамического наблюдения в последующем всех детей мы разделили на четыре группы в зависимости от динамики титра антител anti-HCV Ig G и/или anti-HCV Ig M.

В первую группу вошло 14 детей (53,8%), у которых до 6—9 месяцев жизни титр антител anti-HCV Ig G постепенно снижался и становился ниже материнского, уровень всех исследуемых ИЛ у них не превышал показатели здоровых детей, ПЦР сыворотки крови в течение наблюдения не выявляла наличие РНК вируса гепатита С, что позволяло расценить антитела anti-HCV IgG как материнские и снять диагноз ВГС (рис. 1, 2).

У 9 пациентов (25,7%) в динамике наблюдения в течение одного года титр anti-HCV IgG оставался на одном уровне (вторая — четвертая группы наблюдения). Во второй группе было 7 детей (77,8%), у которых уровень всех ИЛ несколько повышался, но не превышал показатели здоровых детей более чем в 1,5—2 раза, к концу первого года количественное содержание ИЛ снижалось до физиологических показателей, в течение всего периода наблюдения в крови детей отсутствовали anti-HCV IgM, по результатам ПЦР в крови отсутствовала РНК вируса гепатита С, это позволяло расценить антитела anti-HCV IgG как материнские и снять диагноз ВГС (рис. 3, 4).

У 2 детей титр (третья группа наблюдения) антител оставался на одном уровне, содержание всех ИЛ постепенно нарастало, уровень ИЛ-1, ИЛ-4 и ИФН превышал показатели здоровых детей в 3—4 раза, ИЛ-6 — в 6—8 раз, при этом к концу первого года в крови таких детей были обнаружены anti-HCV IgM, методом ПЦР в сыворотке крови выявлялась РНК вируса, что свидетельствовало о синтезе собственных антител и наличии у них ВГС (рис. 5, 6). При этом нами было отмечено, что появлению в крови anti-HCV IgM и РНК возбудителя предшествовало повышение содержания интерлейкинов сыворотки крови.

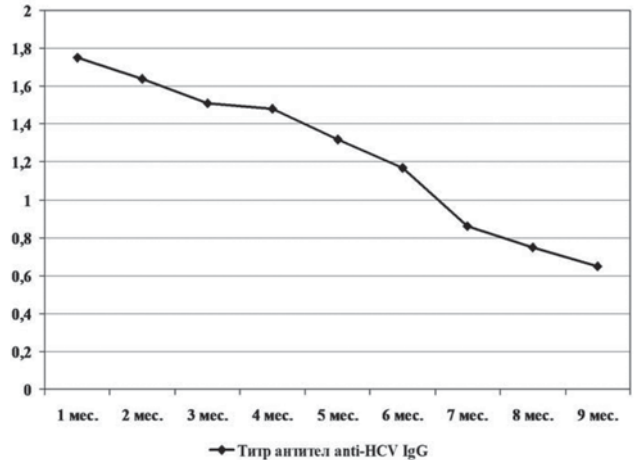


**Рис. 1**. Динамика титра антител у детей первой группы наблюдения

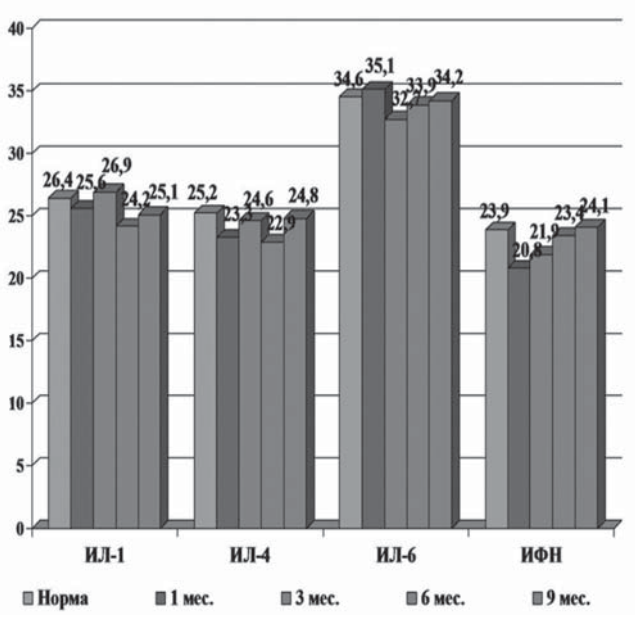


**Рис. 2.** Содержание ИЛ (пг/мл) сыворотки крови детей первой группы наблюдения

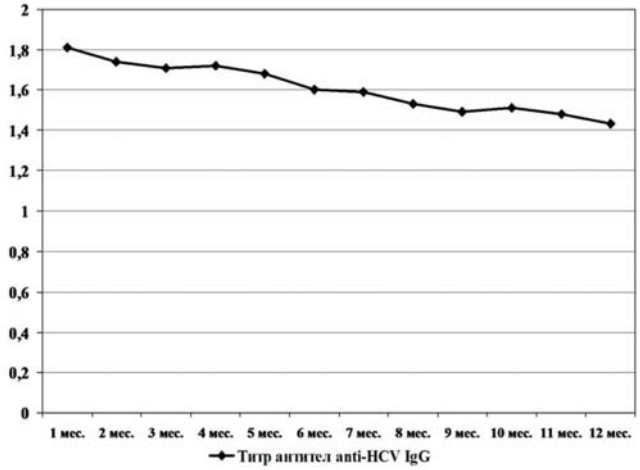


**Рис. 3.** Динамика титра антител у детей второй группы наблюдения

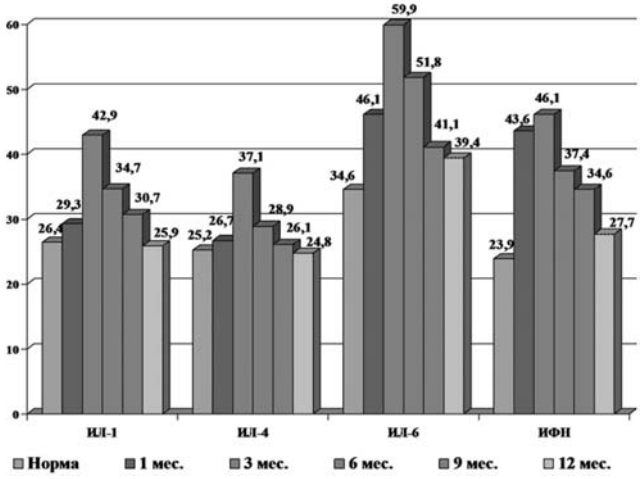


**Рис. 4.** Содержание ИЛ (пг/мл) сыворотки крови детей второй группы

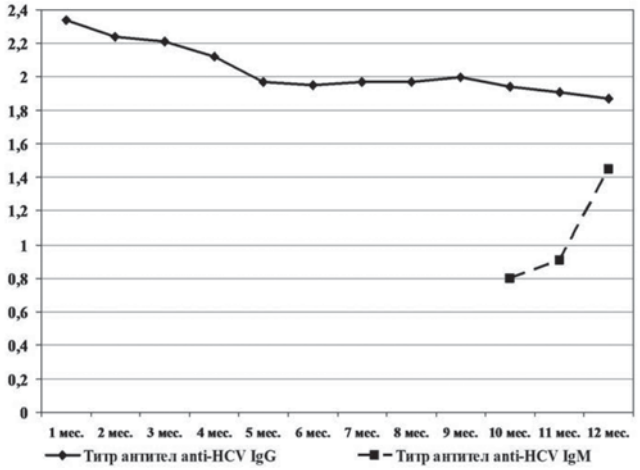


**Рис. 5.** Динамика титра антител детей третьей группы наблюдения

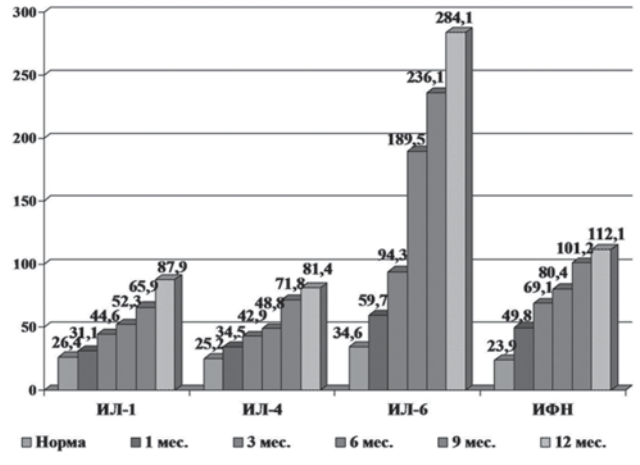


**Рис. 6.** Содержание ИЛ (пг/мл) сыворотки крови детей третьей группы

У 3 детей (8,6%) четвертой группы наблюдения титр anti-HCV IgG и количественное содержание ИЛ в динамике наблюдения повышались, при этом уровень ИЛ-6 почти сразу превышал показатели здоровых детей более чем в 4 раза, через 3—4 месяца в крови детей были обнаружены anti-HCV IgM и отмечалось выделение РНК вируса гепатита С в сыворотке крови, что свидетельствовало об имеющимся у них ВГС (рис. 7, 8). Также отмечено, что повышение уровня ИЛ предшествовало выявлению anti-HCV IgM и отмечалось выделение РНК возбудителя.

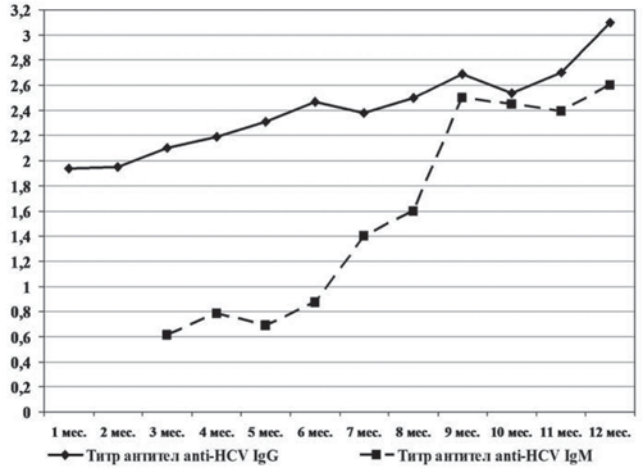


**Рис. 7.** Динамика титра антител детей четвертой группы наблюдения

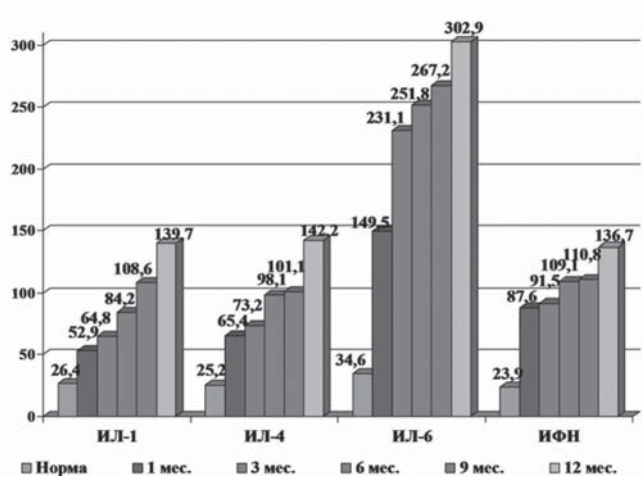


**Рис. 8.** Содержание ИЛ (пг/мл) сыворотки крови детей четвертой группы

Мы проанализировали коэффициенты корреляции титров антител anti-HCV IgG сыворотки крови детей и содержания интерлейкинов и обнаружили, что между титром антител и содержанием ИЛ-4 и ИФН γ существует прямая слабая связь, между титром антител и содержанием ИЛ-1β — прямая средняя связь, а между титром антител и содержанием ИЛ-6 — прямая сильная связь (табл. 2).

*Таблица 2*

**Коэффициенты корреляции между титром антител и уровнем интерелейкинов**

| Интерлейкины | Коэффициент корреляции | Вероятность |
|---|---|---|
| ИЛ-1β | +0311 | p ≤ 0,03 |
| ИЛ-4 | +0,289 | p ≤0,05 |
| ИЛ-6 | +0,718 | p ≤0,001 |
| ИФН γ | +0,274 | p ≤0,05 |

Таким образом, среди цитокинов, исследованных нами, наибольшую информативность в качестве возможного показателя ранней диагностики вирусного гепатита С у детей представляет собой ИЛ -6.

**Выводы**

1. У детей с материнскими антителами к вирусу гепатита С отмечается постепенное снижение титра anti-HCV IgG на фоне физиологического содержания интерлейкинов или уровень их не превышает норматив в 1,5—2 раза.

2. У детей с собственными антителами anti-HCV IgG за несколько месяцев до синтеза anti-HCV IgM и наличия РНК вируса гепатита С в сыворотке крови наблюдается повышение уровня интерлейкинов, особенно ИЛ-6.

3. Реакция интерлейкинов сыворотки крови может служить важным критерием определения принадлежности антител к вирусу гепатита С и более раннего установления диагноза вирусного гепатита С у детей первого года жизни.

4. Среди всех исследованных нами интерлейкинов наиболее специфическим ранним маркером развития вирусного гепатита С может служить ИЛ-6.

5. В качестве одного из возможных методов уточнения принадлежности антител и более раннего подозрения о наличии у ребенка диагноза вирусного гепатита С у детей первого года жизни, рожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом С, и в крови которых были обнаружены антитела anti-HCV IgG, может быть использован тщательный мониторинг титра антител класса IgM, IgG, ПЦР и уровня интерлейкинов в сыворотке крови (особенно ИЛ-6).

**Литература**

1. Brown, R.M. Infectious diseases of the hepatobiliary system / R.M. Brown, S.G. Hübscher // Diagnostic Histopathology. — 2013. — № 3 (19). — P. 80—88.

2. Каганов, Б.С. Детская гепатология / Б.С. Каганов [и др.]. — М.: Династия, 2009. — 575 с.

3. Mandell, G.L. Principles and Practice of Infectious Diseases / G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. — Elsevier Ltd, 2010. — P. 2157—2185.

4. Kelly, D.A. Liver and biliary disease in childhood What's new? / D.A. Kelly // Medicine. — 2011. — № 10 (39). — P. 571—575.

5. Голобородько, Н.В. Врожденный гепатит С: особенности вертикальной передачи, клинических проявлений и исходов : дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Голобородько. — Минск, 2006. — 183 с.

6. McMenamin, M.B. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs / M.B. McMenamin [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2008. — № 3 (199). — P. 210—221.

7. Latifa, T.F. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Concise Review / T.F. Latifa, M.K. Susan, E.A. Roberts // Hepatology. — № 2 (34). — 2001. — P. 223—229.

8. Московская, И.А. Организация специализированной помощи беременным с целью предупреждения перинатальной передачи вирусов гепатитов В и С / И.А. Московская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — № 6. — 2007. — С. 66—74.

9. Анохин. В.А. Вирусные гепатиты в структуре перинатальных инфекций / В.А. Анохин, А.А. Гумерова // Российский педиатрический журнал. — № 2. — 2002. — С. 32—34.

10. Голобородько, Н.В. Роль врожденной инфекции в патологии печени / Н.В. Голобородько // Здравоохранение. — 2004. — № 12. — С. 24—29.

11. Орехов, К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / К.В. Орехов [и др.]. — М.: Медпрактика, 2002. — 204 с.

12. Świątek, B.J. Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection? / B.J. Świątek // Cytokine and Growth Factor Reviews. — 2012. — № 1—2 (23). — P. 47—59.

*Автор:*

*Кирсанова Татьяна Александровна* — сотрудник кафедры детских инфекционных болезней Харьковского национального медицинского университета, тел.: +38 (067) 99-99-149, e-mail — tanya_kirs@mail.ru