

типу. В этих условиях заражение ребенка двумя достаточно агрессивными микробами — пневмококком и Hib — привело к формированию инвазивной инфекции с бактериемией, проникновением возбудителей в мягкие мозговые оболочки и вещество головного мозга. Неблагоприятную роль в формировании затяжной формы заболевания сыграло позднее обращение за медицинской помощью. Наличие у больного дополнительной симптоматики в виде диарейного, катарального, лимфопролиферативного, гипертензионно-гидроцефального синдромов позволили заподозрить и своевременно верифицировать смешанную инфекцию, фоновую патологию ЦНС и иммунной системы. С учетом затяжного характера инфекционного процесса проведены повторные исследования ликворограммы, серологических показателей. В комплексное лечение были включены повторные курсы анти-

биотиков, в/в иммуноглобулинов, преднизолон внутрь, противовирусные, иммуномодулирующие и другие препараты, что, в конечном итоге, позволило достичь выздоровления.

### Литература / References:

1. Stockmann C., Ampofo K., Byington C.L. et al. [Pneumococcal meningitis in children: epidemiology, serotypes, and outcomes from 1997–2010 in Utah] // *Pediatrics*. 2013. Vol.132, № 3. P. 421–428.
2. Paul S.P., Lamont L.S. [Clear and present danger: in childhood meningitis. The importance of Hib immunisation in infancy and high-risk groups] // *J. Fam. Health Care*. 2012. Vol. 22, № 2. P. 16–19.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. — СПб.: Спецлит, 2013. 670 с.  
Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. *Herpesvirusnye infekcii cheloveka*. [Human herpesvirus infections]. — Spb.: Speclit, 2013. 670 s. (In Russ.)

## Случай anti-HCV негативного хронического гепатита С

А. Л. Россина, С. Б. Чуелов, А. В. Смирнов

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация

В работе дается краткая литературная справка, касающаяся современных аспектов серологической диагностики гепатита С, и разбирается клинический пример хронического гепатита С у ребенка с острым лимфобластным лейкозом, с отсутствием в циркуляции антител к HCV классов М и G в течение почти 2-х лет.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, anti-HCV, РНК HCV, острый лимфобластный лейкоз, дети

### The Case of anti-HCV Negative Chronic Hepatitis C

A. L. Rossina, S. B. Chuelov, A. V. Smirnov

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

The paper gives a brief literary reference relating to contemporary aspects of serological diagnosis of hepatitis C, and understands a clinical example of chronic hepatitis C in a child with acute lymphoblastic leukemia, with the absence of circulating antibodies to HCV classes M, and G for almost 2 years.

**Keywords:** chronic hepatitis C, anti-HCV, RNA HCV, acute lymphoblastic leukemia, children

**Контактная информация:** Россина Анна Львовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; (499) 236-25-51; chinf-tezis@mail.ru

Rossina Anna — Candidate of Medical science, associate professor of infectious diseases at Russian National Research Medical University; Russian Federation, 119049, Moscow, 4 Dobryninsky per.; (499) 236-25-51; chinf-tezis@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

Этиологическая расшифровка диагноза гепатита С (ГС) на сегодняшний день осуществляется с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения РНК HCV и иммуноферментного анализа для детекции антител к вирусу гепатита С (ВГС) — anti-HCV.

Выявление РНК ВГС считается «золотым» стандартом в диагностике гепатита С. В настоящее время для индикации РНК HCV используется полимеразная цепная реакция в качественном и количественном варианте в различных модификациях. Теоретически метод ПЦР для выявления РНК HCV обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Однако на практике могут быть зарегистрированы ложнопозитивные и ложнонегативные результаты, которые, прежде всего, связаны с контаминацией исследуемых образцов и технологическими ошибками.

РНК HCV является первым серологическим маркером инфекции и начинает выявляться в сыворотке крови через одну-две недели после заражения, т.е. задолго до появления клинических симптомов и повышения уровня сывороточных трансаминаз [1].

Определение anti-HCV проводят в большинстве случаев методом твердофазного ИФА. К настоящему времени разработаны четыре поколения диагностических тест-систем для выявления anti-HCV методом ИФА. Диагностикумы первого поколения включают в качестве антигенов белки, кодированные зоной NS3 и NS4 РНК HCV, обозначенные 5-1-1 и С-100-3. Диагностикумы второго поколения помимо белков, использованных в диагностикумах первого поколения, дополнительно включают белки, кодированные С-зоной РНК HCV (С22-3), а также зоной

NS3 (C200 и C33с). Диагностикумы третьего поколения кроме белков, применяемых в тест-системах второго поколения, включают белок, информация о котором находится в зоне РНК HCV NS5. Диагностикумы четвертого поколения в одном препарате объединяют белки, полученные рекомбинантным и синтетическим способом [1].

Применение диагностикумов третьего поколения позволило сократить время первого выявления anti-HCV в процессе острой инфекции. Если с помощью тест-систем первого и второго поколений первый позитивный результат регистрировали на 16 и 10 неделе заболевания, с диагностикумами последующих поколений — начиная с 2—3 недели. Их внедрение в службу переливания крови позволило резко сократить число случаев посттрансфузионного гепатита С. Частота выявления anti-HCV среди РНК ВГС позитивных образцов при помощи диагностикумов первого, второго и третьего поколений соответственно составляет 70—80%; 92—95% и 97% [1].

В целом, первые anti-HCV удается обнаружить через 20—150 (в среднем 50) дней от момента инфицирования HCV. На фоне хронической инфекции anti-HCV выявляются постоянно, а после элиминации HС-вируса сохраняются в крови в течении 4—8 лет и более [2]. Значение определения антител разного класса (IgM и IgG) при ГС остается до конца не выясненным. С одной стороны есть данные о том, что anti-HCV IgM и IgG при остром гепатите С могут появляться одновременно [2]. С другой стороны, при хроническом гепатите С зарегистрирована корреляция между присутствием anti-HCV IgM и активностью патологического процесса в печени и наличием РНК HCV [1]. До конца не изучено клиническое значение и широко не внедрено в практическое здравоохранение раздельное определение антител к различным белкам HCV.

Несмотря на высокую специфичность современные ИФА тест-системы не гарантированы от ложноположительных результатов. Для их исключения необходимо проведение подтверждающих тестов [2].

Наряду с ложноположительными возможны и ложноотрицательные результаты, когда присутствие anti-HCV не удается обнаружить, несмотря на присутствие HCV в организме. Известны, по меньшей мере, три подобные ситуации: 1) начальный период заболевания — так называемая фаза «окна», 2) больные с тяжелыми иммунодефицитами, в том числе получающие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные и др., 3) заражение некоторыми генотипами (прежде всего 3 и 4). Последнее обстоятельство объясняется тем, что применяемые на сегодняшний день коммерческие тест-системы используют в качестве антигенов рекомбинантные или синтетические пептиды, созданные на основе аминокислотной последовательности 1-го генотипа HCV. Было показано, что антигены, полученные из NS3 области HCV 1-го генотипа, в 5 раз более эффективно «узнают» антитела в сыворотках крови больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, чем в сыворотках крови пациентов, инфицированных HCV 2-го и 3-го генотипа [2].

Учитывая это, представляет интерес история болезни ребенка с хроническим гепатитом С, у которого в течение почти 2-х лет не определяются антитела к HCV.

Ребенок А., рос и развивался соответственно возрасту. В возрасте 4-х лет возникла слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, в общем анализе крови выявлялся лейкоцитоз до  $14 \times 10^9/\text{л}$ , бластных клеток — 64%. Госпитализирован в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. При поступлении печень пальпировалась на 2 см ниже реберной дуги, селезенка — у края реберной дуги.

После иммунологического исследования клеток костного мозга диагностирован острый лимфобластный лейкоз, L2, «пре-пре-В» иммунологический вариант. Начата терапия по протоколу ALL-BFM-2002. Ремиссия на 15 день. При проведении программного противоопухолевого лечения отмечалось повторное развитие септического состояния, по поводу чего ребенок получал массивную антибактериальную и противогрибковую терапию. В связи с эпизодами аплазии кроветворения проводилась заместительная терапия, многократные трансфузии компонентов крови (эритрома́ссы, тромбоконцентрат). Поддерживающая полихимиотерапия терапия проводилась в течение 16 месяцев.

Через 3 месяца после завершения поддерживающей полихимиотерапии впервые отмечено повышение уровня сывороточных трансаминаз: АлАТ до 655 Ед/л, АсАТ — до 438 Ед/л. Клинически отмечалось увеличение печени + 2 см из-под края реберной дуги, селезенки — у края реберной дуги; желтухи не было (уровень билирубина в сыворотке крови в пределах возрастной нормы). Обследован на маркеры вирусных гепатитов: HBsAg, ДНК HBV, РНК HGV, ДНК HSV (1/2), ДНК EBV, ДНК CMV, ДНК HHV6 типа в сыворотке крови — не обнаружены; РНК HCV — обнаружена, антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV) — не выявляются (обследование проводилось в Центре молекулярной диагностики ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). При УЗИ органов брюшной полости печень увеличена, эхогенность нормальная. Диагностирован гепатит С, который в дальнейшем принял хроническое течение.

В динамике у ребенка сохранялась гипертрансаминаземия (до 4-х норм), выявлялась РНК HCV при отсутствии anti-HCV классов М и G, определявшихся тест-системами третьего поколения в Центре молекулярной диагностики ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. РНК HCV продолжала выявляться качественными, полуколичественными и количественными тестами.

При осмотре на момент окончания поддерживающего противоопухолевого лечения в возрасте 6 лет самочувствие ребенка удовлетворительное, активен, аппетит снижен, избирательный. Ребенок по массе и росту отстает от возрастной нормы (в 6 лет его рост составляет 112 см, масса тела — 16,5 кг). Кожные покровы бледные, в местах, подвергающихся давлению, трению одеждой — эхи-

мозы. Склеры светлые. Печень пальпируется на 2,5 см ниже реберной дуги; плотная, безболезненная, селезенка — на 0,5 см ниже реберного края. В сыворотке крови уровень АлАТ составил 25,9 Ед/л, АсАТ — 41,4 Ед/л, РНК HCV — положительная, генотип HCV 3а, anti-HCV IgM и IgG — отрицательные. При УЗИ органов брюшной полости печень увеличена, нормальной эхогенности, однородная.

Клинический диагноз: Хронический гепатит С, генотип 3а.

С момента окончания противоопухолевой терапии на фоне показателей трансаминаз, не превышающих возрастную норму, назначена терапия препаратом рекомбинантного интерферона-альфа в виде ректальных свечей (ВИФЕРОН в дозе 3 млн МЕ x 3 раза в неделю). Через месяц после начала интерферонотерапии отмечался подъем трансаминаз (АЛТ до 333 Ед/л, АСТ — до 294 Ед/л), впервые зарегистрированы anti-HCV в сыворотке крови.

Ребенку продолжена терапия рекомбинантным интерфероном альфа с парентеральным введением (рофером А) в суточной дозе 3 млн МЕ x 3 раза в неделю.

При повторных обследованиях отмечено неуклонное снижение трансаминаз; через 3 месяца от начала противовирусного лечения уровень трансаминаз не превышал нормативные показатели.

Спустя 4 и 5 месяцев от начала противовирусной терапии с использованием рекомбинантного интерферона РНК HCV в сыворотке крови не обнаруживалась, уровень аминотрансфераз оставался нормальным, продолжали выявляться anti-HCV.

В данном случае причиной отрицательного результата при определении антител к HCV в сыворотке крови тест-системами третьего поколения в течение почти 2-х лет (23 месяца) могут служить как состояние иммунной системы ребенка с тяжелым гематологическим заболеванием (острый лимфобластный лейкоз), прошедшего курс полихимиотерапии, так и генотип HCV 3а, при котором, как было указано выше, коммерческие тест-системы детектируют anti-HCV не достаточно эффективно, создавая ситуацию ложноотрицательного анализа.

Появление anti-HCV по завершении поддерживающей химиотерапии в данном случае характеризует окончание периода иммуносупрессии. Назначение препаратов рекомбинантного интерферона альфа в этот период способствовало возникновению сероконверсии.

Таким образом, приведенные данные, в том числе клинический пример, убеждают в необходимости определения РНК HCV и иных маркеров репликации вируса (core-антиген HCV) в сыворотке крови, наряду с широко распространенным тестом на anti-HCV, при обследовании пациентов для исключения или подтверждения гепатита С.

### Литература / References:

1. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с. [Shakhgildyan I.V., Mikhailov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnosis, prevention)]. — М.: SEI VUNMTS Ministry of Health, 2003. 384 p. (In Russ.).
2. Диагностика гепатита С. Информационные материалы. — Н. Новгород: НПО «Диагностические системы», 2005. — 48 с. [Diagnosis of Hepatitis C. Information materials]. — Nizhniy Novgorod: NGO «Diagnostic Systems», 2005. 48 p. (In Russ.).

## Случай неблагоприятного исхода хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями у юноши, инфицированного в раннем детстве

С. В. БАРАМЗИНА, А. Л. БОНДАРЕНКО

Кировская государственная медицинская академия, г. Киров, Российская Федерация

Представлен клинический случай неблагоприятного течения хронического гепатита С с исходом в цирроз печени и развитием внепеченочных проявлений у юноши 20 лет в результате инфицирования в раннем детстве.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, неблагоприятные исходы HCV-инфекции, цирроз печени, внепеченочные проявления

### Case-term Adverse Outcomes of Chronic Hepatitis C, Extrahepatic Manifestations of a Young Man Infected in Early Childhood

S. V. Baramzina, A. L. Bondarenko

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russian Federation

In the present article discusses the clinical case of unfavorable course of chronic hepatitis C with the outcome of cirrhosis and development of extrahepatic manifestations of a young man of 20 years as a result of infection in early childhood.

**Keywords:** chronic hepatitis C, adverse outcomes HCV- infection, cirrhosis of the liver, extrahepatic manifestations