



Н. Ф. Чернега<sup>1</sup>, В. О. Шадрин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

## Особенности экспрессии фактора некроза опухоли $\alpha$ и фактора роста гепатоцитов у детей с герпесвирусным поражением печени

**Цель** — изучить особенности экспрессии фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и фактора роста гепатоцитов (HGF) в сыворотке крови у детей раннего возраста с гепатитами цитомегаловирусной (CMV) и Эпштейна — Барр-вирусной (EBV) этиологии.

**Материалы и методы.** Изучены уровни ФНО- $\alpha$  и HGF у 69 детей с гепатитом, среди них 31 ребенок с гепатитом CMV-этиологии и 38 — EBV. В зависимости от сроков реализации детей разделили на группы: у 74,2% детей CMV-гепатит проявился в возрасте до 6 мес и определялся как врожденный, у 25,8% детей CMV-гепатит был приобретенный; EBV-гепатит в большинстве случаев (92,1%) проявлялся у детей после перенесенной EBV-инфекции, в период острых клинических проявлений. Для сравнения результатов изучали уровни ФНО- $\alpha$  и HGF в группе контроля, которую составили 20 практически здоровых детей.

**Результаты.** У детей с CMV-гепатитом уровни экспрессии ФНО- $\alpha$  и HGF были достоверно выше по сравнению со здоровыми пациентами. При врожденных CMV-гепатитах экспрессия ФНО- $\alpha$  была более высокой ( $(131,2 \pm 17,4)$  пг/мл) по сравнению с детьми с приобретенными формами ( $(87,9 \pm 14,3)$  пг/мл), в то время как уровни HGF достоверно не отличались. При одинаковых показателях HGF у детей с CMV-гепатитом соотношение показателей ФНО- $\alpha$ /HGF в группе с приобретенным гепатитом составило 0,09 по сравнению с 0,11 в группе с врожденным гепатитом, что не отличалось от показателя здоровых детей. При EBV-гепатите по сравнению с детьми с CMV-гепатитом отмечено более активное повышение ФНО- $\alpha$  ( $(236,4 \pm 19,4)$  и  $(104 \pm 15,2)$  пг/мл соответственно). Экспрессия уровня HGF при поражениях печени EBV- и CMV-инфекциями не имела существенной разницы:  $(1369,6 \pm 21,1)$  и  $(1108,6 \pm 20,4)$  пг/мл соответственно. Показатель ФНО- $\alpha$ /HGF составил 0,17 по сравнению с 0,09 у здоровых детей ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У детей раннего возраста с герпесвирусными гепатитами выявлены выраженные нарушения цитокинового статуса, которые характеризуются повышением экспрессии ФНО- $\alpha$  и HGF независимо от активности и длительности патологического процесса, что может указывать на высокую регенеративную активность печени. Перспективным является изучение концентрации ФНО- $\alpha$  и HGF в сыворотке крови в качестве маркеров прогноза течения воспалительного процесса герпесвирусных поражений печени.

**Ключевые слова:** гепатит, дети раннего возраста, фактор некроза опухоли  $\alpha$  фактор роста гепатоцитов, регенерация, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр.

Высокая инфицированность женщин фертильного возраста и возможность передачи инфекции от матери ребенку, функциональная незрелость печени и иммунного ответа детского организма обуславливают актуальность проблемы вирусных гепатитов в педиатрии. Накопленные в настоящее время данные клинико-морфологических, биохимических и вирусологических исследований свидетельствуют о значимости

герпетических инфекций в структуре поражений печени, протекающих по типу как острого, так и хронического гепатита.

Ведущее место среди герпетических инфекций у детей раннего возраста занимает цитомегаловирусная инфекция (CMV). Результаты изучения распространенности CMV свидетельствуют о том, что дети болеют в 3,5 раза чаще, чем взрослые. «Группой риска» по частоте вовлечения в эпидемический процесс являются дети первого года жизни [9]. По данным научных пуб-

ликаций, в последние годы наблюдается повышение количества больных CMV-гепатитом, из них у 69,3% CMV-гепатит имеет врожденный характер [6]. CMV-инфекция может иметь как острое, так и хроническое течение, в ряде случаев вызывать развитие фульминантного гепатита или формирование цирроза печени [13].

Значительная часть исследований инфекций, вызываемых герпетическими вирусами, посвящена изучению Эпштейна — Барр-вирусного (EBV) гепатита. Имеющиеся данные о EBV-гепатите касаются преимущественно клинически выраженной формы инфекции — инфекционного мононуклеоза. Классический инфекционный мононуклеоз у детей раннего возраста встречается редко. Высокую заболеваемость регистрируют у детей в возрасте от 3 до 13 лет [7]. Поражения печени, вызванные вирусом, представлены широким спектром клинических проявлений, не имеют принципиальных отличий от симптомов вирусных гепатитов другой этиологии и могут носить как врожденный, так и приобретенный характер. По некоторым данным, гепатит EBV-этиологии у детей раннего возраста встречается в 14,2% случаев, у детей старшего возраста — в 63,0% [1, 8]. В последние годы появились сообщения о хроническом, в том числе первично-хроническом течении гепатита, вызванного EBV [4].

По данным многочисленных исследований, возрастная структура заболеваний CMV- и EBV-гепатитами существенно отличается, однако до настоящего времени отсутствует единое понимание патогенетических механизмов развития и прогрессирования хронического течения гепатитов, вызванных герпетическими вирусами. Известно, что CMV и EBV вызывают прежде всего изменения в иммунной системе, в частности дефект в системе интерферонов и цитокинов [10]. Патогенез хронического повреждения печени независимо от этиологического фактора связывают с активацией звездчатых клеток и каскадом процессов синтеза про- и противовоспалительных цитокинов [18]. Цитокины, являясь одними из главных регуляторов воспалительного процесса, имеют сложные взаимосвязи, а их индукция направлена прямо или опосредованно на изменение баланса между митогенным и ингибиторным эффектами печеночных клеток. К цитокинам, которые связаны не только с клеточной пролиферацией, но и с активацией внеклеточного матрикса, относят фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующий фактор роста  $\beta$  и др. [16, 18]. Особое место среди них отводится ФНО- $\alpha$  и

HGF, которые в определенной степени отражают течение противоположных процессов [17].

ФНО- $\alpha$  является одним из основных представителей провоспалительных цитокинов. Он продуцируется в основном макрофагами и имеет широкий спектр регуляторной активности, усиливая вместе с интерлейкинами дифференцирование В-лимфоцитов и пролиферацию Т-лимфоцитов [16, 18]. В последние годы установлено, что повышение содержания ФНО- $\alpha$  в крови наблюдается на ранних этапах патологического процесса, он имеет выраженное плеiotропное действие, доминантно влияет на метаболизм гепатоцитов [17]. ФНО- $\alpha$  принимает участие в фиброгенезе, имея как про-, так и антифиброзные свойства. С одной стороны — это фактор пролиферации гепатоцитов и предупреждения их апоптоза при регенерации, с другой — медиатор гепатотоксичности при бактериальных, вирусных и токсических воздействиях [17]. Некоторые авторы отмечают корреляцию уровня ФНО- $\alpha$  с концентрацией аланинаминотрансферазы и степенью фиброза печени у детей с хроническим гепатитом В+С [2]. Существуют работы, в которых изучали уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии у взрослых, сравнивали динамику цитокинов у больных с гепатитами А, В и С, изучали влияние интерферонотерапии на уровень ФНО- $\alpha$  [2, 14]. Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных роли ФНО- $\alpha$  при заболевании печени у взрослых и детей старшего возраста, исследования поражения печени TORCH-инфекциями в раннем детстве практически отсутствуют.

Одним из идентифицированных в последнее время цитокинов, являющихся мощным митогенным фактором для гепатоцитов, с биологическими, морфогенными и антиапоптотическими эффектами в разных клетках является HGF [15]. Последний участвует в процессах печеночной регенерации, при которой гепатоцит вступает в фазу G1 клеточного роста. HGF содержится в печени в относительно высоких концентрациях, выделяется неактивным и трансформируется в активную форму [15]. Повышение уровня HGF в плазме крови в 10–20 раз регистрируется уже через 3 ч после повреждения печени. Одновременно повышается содержание гиалуроновой кислоты и ФНО, которые выделяются локально и поступают в периферический кровоток [11, 12].

Диапазон иммунологических изменений при вирусных повреждениях печени довольно широк. Не вызывает сомнения, что клинические варианты, тяжесть заболевания и прогноз во многом зависят от иммунного ответа. Повреждающие эф-

фекты цитокинов виявляються при їх избыточній, тривалій і неадекватній фізіологічеській потреби секретії, при порушенні балансу між про- і протівовоспалительними цитокинами. Виражений дисбаланс цитокинов, наряду с порушеннями клітинного звена імунітета, установлений в патогенезі вірусних гепатитів В і С [5]. Однак до настоящего времени практичеськи не изучена активність провоспалительних цитокинов, участвующих в запуске и динамике процессов регенерации при герпесвірусних гепатитах. Изучение роли цитокинов при гепатитах CMV и EBV у детей, особенно раннего возраста, будет способствовать улучшению прогнозирования течения и исходов заболевания, а также разработке патогенетических подходов к лечению.

Цель работы — изучить особенности экспрессии ФНО- $\alpha$  и HGF в сыворотке крови у детей раннего возраста с гепатитами CMV- и EBV-этиологии.

### Матеріали і методи

Проанализированы результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований 69 детей с гепатитами, из них 31 — с гепатитом CMV-этиологии, остальные — с гепатитом EBV-этиологии. Комплекс исследований включал анализ анамнестических данных, клинический осмотр, общеклинические и биохимические анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям — биопсию печени. Диагностику вирусных гепатитов проводили по данным иммуноферментного анализа определения специфических антител к вирусу классов М и G (anti-CMV IgG и anti-CMV IgM, anti-EBV IgM и anti-EBV IgG). ДНК CMV и ДНК EBV в крови и слюне определяли методом полимеразной цепной реакции. Степень активности воспалительного процесса устанавливали по уровню трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АСТ)): 1,5–2,0 нормы — минимальная, 3–5 норм — слабо выраженная, 5–9 норм — умеренная, 10 норм и более — высокая [3].

Врожденный гепатит диагностировали при выявлении маркеров вирусной инфекции у детей в возрасте до 6 мес и у матери. Серологическое обследование матери и новорожденного в случае проявления гепатита в период новорожденности проводили для исключения других инфекций (HBV, HCV, вирус иммунодефицита человека (HIV), сифилис, туберкулез и др.). Врожденной перинатальную инфекцию считали в случае выделения вируса в течение первых 2 нед, появление IgM-антител позднее 2 нед расцени-

вали как приобретенное инфицирование. Повышение титров IgG-антител в 4 раза и более в парных сыворотках, исследование которых были проведены с интервалом не менее 10 дней, подтверждало активную инфекцию у пациента.

Тесты для количественного изучения человеческого ФНО- $\alpha$  и HGF основаны на методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических моноклональных антител к HGF (hHGF) и ФНО- $\alpha$ . Для сравнения результатов изучение содержания ФНО- $\alpha$  и HGF проводили в группе контроля, которую составили 20 практически здоровых детей раннего возраста.

Полученные результаты обработаны методами математической статистики, в частности использовали параметрические методы (критерий Стьюдента). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Анализ данных проводили с помощью программы Excel.

### Результаты

У 74,2% детей CMV-гепатит проявился в возрасте до 6 мес и был определен как врожденный, у остальных детей CMV-гепатит имел приобретенный характер. Среди детей с врожденным CMV-гепатитом 56,5% имели хроническое течение заболевания. EBV-гепатит в большинстве случаев (92,1%) проявлялся у детей после перенесенной EBV-инфекции, в период острых клинических проявлений.

Сравнительный анализ течения родов и интранатального периода детей с врожденными гепатитами не выявил особенностей по сравнению со здоровыми детьми. Так, интранатальную асфиксию имели 58,0% детей, внутриутробную гипотрофию — 16,1% детей, недоношенными родились 4 ребенка. Эти данные отличаются от анамнеза больных системной внутриутробной TORCH-инфекции, которая чаще всего имеет тяжелое течение и приводит к преждевременным родам и задержке внутриутробного развития.

Клинические проявления как врожденного, так и приобретенного CMV-гепатита включали желтуху (80,6%), гепатоспленомегалию разной степени (83,9%), интоксикационный синдром (45,2%), диспепсические проявления (41,9%), эпизоды ахолического стула, транзиторную неврологическую симптоматику. Уровни АЛТ и АСТ превышали 2 нормы в 38,6% случаев, в большинстве случаев (58,0%) активность была слабо выраженной, у 3,3% детей — умеренной.

Из общего количества обследованных больных инфекционным мононуклеозом дети раннего возраста составили 31,5%, из них 2 ребенка первого года жизни. Врожденных форм EBV-инфициро-

вания не зарегистрировано. Клиническое течение EBV-гепатита у детей характеризовалось клинико-лабораторными показателями по типу острого гепатита разной степени тяжести. В 26,3% случаев зарегистрированы легкие формы заболевания, в 42,1% — средней тяжести, в 31,6% случаев — тяжелые. Желтушные формы отмечены у 2 детей. Гепатомегалия клинически в острый период инфекционного мононуклеоза отмечена у 84,2% больных. Основными клиническими проявлениями вовлечения в патологический процесс печени, кроме гепатомегалии, были снижение или отсутствие аппетита (78,9%), боль в правом подреберье (23,6%), тошнота (50%). Спленомегалия клинически проявлялась у 50% больных. Край селезенки выступал из-под реберной дуги на 1–2 см в 84,2% случаев, на 3–4 см — в 15,8% случаев.

Повышение уровня активности АЛТ в первые сутки госпитализации отмечено у 42,1% детей: выше 2 норм — у 50%, 3–5 норм — у 31,2%, 6–9 норм — у 18,8% детей. Повышение уровня активности АЛТ в период со 2-го по 7-й день отмечено у 73,6% детей: выше 2 норм — у 42,8%, 3–5 норм — у 21,4%, 6–9 норм — у 21,4% детей. Повышение уровня АЛТ (в среднем до  $(66,8 \pm 7,38)$  ЕД/л) на 14-е сутки заболевания зарегистрировано у 39,5% детей, у 52,6% он был в пределах референтных значений, у 5,2% повысился в динамике обследования. При обследовании через 1 мес уровень АЛТ достиг нормальных значений у всех обследованных детей. Увеличение содержания АСТ отмечено в 42,1% случаев, выше 2–4 норм — в 75% случаев, выше 4 норм — в 18,7% случаев. Приобретенный EBV-гепатит у 86% больных окончился выздоровлением, у остальных — имел затяжное течение.

В целом клинико-лабораторные проявления гепатитов, обусловленных вирусами CMV и EBV, у детей раннего возраста соответствуют проявлениям, свойственным острым и хроническим вирусным гепатитам другой этиологии и характеризуются наличием симптомов интоксикации, гепатолиенального синдрома и гиперферментемии. Активность воспалительного

процесса в большинстве случаев была минимально-умеренной. В 74,2% случаев CMV-вирусный гепатит имел врожденный характер. Среди детей с EBV-вирусным гепатитом врожденных форм поражения печени не выявлено, приобретенный EBV-гепатит в большинстве случаев протекал как острый процесс с минимальной степенью активности, в 14% случаев приобретал затяжной характер.

Данные об уровне цитокинов в сыворотке крови приведены в таблице.

В группе детей с гепатитами CMV-этиологии установлено достоверное повышение уровня экспрессии ФНО- $\alpha$  и HGF по сравнению с показателем здоровых детей. При сравнении врожденных и приобретенных форм выявлена разная тенденция в изменении содержания цитокинов: при врожденных гепатитах экспрессия ФНО- $\alpha$  была более высокой ( $(131,2 \pm 17,4)$  по сравнению с  $(87,9 \pm 14,3)$  пг/мл), тогда как по уровню HGF группы достоверно не отличались —  $(1164 \pm 31,6)$  и  $(1087,5 \pm 23,7)$  пг/мл соответственно. Такой разнонаправленный профиль показателей стал основанием для изучения соотношения данных цитокинов. При почти одинаковом содержании HGF величина соотношения ФНО- $\alpha$ /HGF в группе детей с приобретенным гепатитом составила 0,09 против 0,11 в группе с врожденным гепатитом и не отличалась от показателя здоровых детей.

Повышение содержания HGF как одного из основных митогенных факторов у детей с CMV-гепатитами подтверждает данные литературы относительно повышения регенераторной активности печени у детей раннего возраста. Отсутствие существенной разницы между группами больных с врожденным и приобретенным гепатитом свидетельствует, на наш взгляд, о высокой регенеративной активности печени у детей, которая не зависит от продолжительности патологического процесса.

При EBV-гепатите по сравнению с детьми с CMV-гепатитами отмечено большее повышение уровня ФНО- $\alpha$  ( $(236,4 \pm 19,4)$  по сравнению с

Таблица. Содержание ФНО- $\alpha$  и HGF в сыворотке крови обследованных детей, пг/мл ( $M \pm m$ )

Показатель	Врожденный CMV-гепатит (n = 23)	Приобретенный CMV-гепатит (n = 8)	EBV-гепатит (n = 38)	Контрольная группа (n = 20)
ФНО- $\alpha$	$131,2 \pm 17,4^*$	$87,9 \pm 14,3$	$236,4 \pm 19,4^*$	$38,4 \pm 3,48$
HGF	$1164,7 \pm 31,6^*$	$1087 \pm 23,7^*$	$1369,6 \pm 21,1^*$	$421,0 \pm 21,6$
ФНО- $\alpha$ /HGF	0,11	0,09	0,17	0,09

Примечание. \* Разница с показателями здоровых детей достоверна ( $p < 0,05$ ).



( $104 \pm 15,2$ ) пг/мл) що, можливо, пов'язано як з манифестним острым течением процесу, так і з імунологічними особливостями EBV-інфекції. В отношении експресії рівня HGF между групами з гепатитами EBV і CMV не виявлено достовірних різниць ( $(1369,6 \pm 21,1)$  і  $(1108,6 \pm 20,4)$  пг/мл відповідно). Соотношение ФНО- $\alpha$ /HGF склало 0,17 по сравнению з 0,09 в групі здорових дітей ( $p < 0,05$ ). Подібне соотношение отмечено у дітей з острым манифестним течением і, можливо, свідечує про сприятливому прогнозі.

## Выводы

У дітей раннього віку з герпесвірусними гепатитами виявлені виражені порушення цитокинового статусу, які характеризуються підвищенням експресії ФНО- $\alpha$  і HGF незалежно від активності і тривалості патологічного процесу, що може вказувати на високу регенераторну активність печінки.

Перспективним являється вивчення концентрації ФНО- $\alpha$  і HGF в сироватці крові в якості маркерів прогнозу течення запального процесу герпесвірусних уражень печінки.

## Список литературы

1. Волкова Г.И. Эпштейн-Барр-вирусный гепатит у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2013. — 20 с.
2. Джояшвили Н.А., Калинина Н.И., Белоглазова И.Б. и др. Генная терапия фактором роста гепатоцитов приводит к регрессии экспериментального фиброза печени // РЖГГК. — 2010. — Т. 20, № 4. — С. 22—28.
3. Современные критерии диагностики и подходы к лечению хронического гепатита у детей: Метод. рекомендации. — К., 2010. — 41 с.
4. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б. и др. Эпштейн-Барр-вирусный гепатит у детей // Актуальные вопросы детской патологии и вакцинопрофилактики у детей: Мат. конгр. — СПб: Спец. лит.-ра, 2008. — С. 148
5. Филимонов П.Н., Сухенко Т.Г., Гаврилова Н.И. Уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  и степень фиброза печени у детей с хроническим вирусным гепатитом В, С и В+С при лечении интерфероном- $\alpha$  // ЖМЭИ. — 2002. — № 2. — С. 69—72.
6. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Низамова Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности неонатальных гепатитов // Казан. мед. журн. — 2012. — Т. 42, № 6. — С. 921—926.
7. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Изменение функционального состояния печени при Эпштейн-Барр-вирусном мононуклеозе у детей // Саратов. науч.-мед. журн. — 2009. — Т. 5, № 4. — С. 572—577.
8. Чернышева О.Е., Клевцова И.А., Ярошенко С.Я. Клинико-иммунологические нарушения у детей раннего возраста с различным течением Эпштейн-Барр-вирусной инфекции // Здоровье ребенка. — 2008. — Т. 11, № 2. — С. 13—16.
9. Шинкаренко Н.Н. Эпидемиологические особенности герпетической и цитомегаловирусной инфекций и совершенствование эпидемиологического надзора за ними: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Белгород, 2006. — 20 с.
10. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Сорока Ю.Л. Длительный субфебрилитет у детей. Возможные причины и подходы к терапии // Соврем. педиатрия. — 2011. — Т. 1, № 35. — С. 67—72.
11. Bozkaya H., Bozdayi M., Türkyilmaz R. et al. Circulating IL-2, IL-10 and TNF-alpha in chronic hepatitis B: their relations to HBeAg status and the activity of liver disease // Hepatogastroenterology. — 2000. — Vol. 47(36). — P. 1675—1679.
12. Herbein G., O'Brien W.A. Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and TNF receptor in viral pathogenesis // Proc. Soc. Exp. Boil. Med. — 2000. — Vol. 223. — P. 241—257.
13. Ozkan T., Mistik R., Dikici B., Nazlioglu H.O. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis // BMC Gastroenterology. — 2007. — Vol. 7. — P.9. doi:10.1186/1471-230X-7-9.
14. Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A. et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128, N 7. — P. 1898—906.
15. Segura-Flores A.A., Gálvez-Gastélum F.J., Alvarez-Rodríguez A. et al. Hepatocyte growth factor (HGF) and its therapeutic applications // Rev. Gastroenterol. Mex. — 2004. — N 69. — P. 243—250.
16. Shimizu I. Trends in alcoholic liver disease research — clinical and scientific aspects. Chapter 8 / Hepatic Myofibroblasts in Liver Fibrogenesis. — 2012. — P. 220
17. Soultati A., Dourakis S.P. Pathogenesis of fulminant hepatic failure // Ann. Gastroenterol. — 2006. — N 19(4). — P. 313—324.
18. Zhao L., Burt A.D. The diffuse stellate cell system // J. Mol. Hist. — 2007. — Vol. 38. — P. 53—64.

Н. Ф. Чернега<sup>1</sup>, В. О. Шадрін<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Особливості експресії фактора некрозу пухлини $\alpha$ і фактора росту гепатоцитів у дітей раннього віку з герпесвірусним ураженням печінки

**Мета** — вивчити особливості експресії фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і фактора росту гепатоцитів (HGF) у сироватці крові в дітей раннього віку з гепатитами цитомегаловірусної (CMV) і Епштейна — Барр-вірусної (EBV) етіології.

**Матеріали та методи.** Вивчено рівні ФНП- $\alpha$  і HGF у 69 дітей з гепатитами, серед них 31 дитина з гепатитом CMV-етіології та 38 — EBV. Залежно від строків реалізації пацієнтів поділили на групи: у 74,2% дітей

CMV-гепатит виявився у віці до 6 міс і визначався як вроджений, у 25,8% дітей CMV-гепатит був набутий; EBV-гепатит у більшості випадків (92,1%) виявлявся в дітей після перенесеної EBV-інфекції, у період гострих клінічних виявів. Для порівняння результатів вивчали рівні ФНП- $\alpha$  і HGF в групі контролю, в яку ввійшли 20 практично здорових дітей.

**Результати.** У дітей з CMV-гепатитом рівні експресії ФНП- $\alpha$  і HGF були достовірно вищими порівняно зі здоровими пацієнтами. При вроджених CMV-гепатитах експресія ФНП- $\alpha$  була вищою ( $(131,2 \pm 17,4)$  пг/мл) порівняно з дітьми з набутими формами ( $(87,9 \pm 14,3)$  пг/мл), тимчасом як рівні HGF достовірно не відрізнялися. За однакових показників HGF у дітей зі CMV-гепатитом співвідношення показників ФНП- $\alpha$ /HGF у групі з набутих гепатитом становило 0,09 порівняно з 0,11 у групі із вродженим гепатитом, що не відрізнялося від показника здорових дітей. При EBV-гепатиті порівняно з дітьми із CMV-гепатитом відзначено активніше підвищення ФНП- $\alpha$  ( $(236,4 \pm 19,4)$  і  $(104 \pm 15,2)$  пг/мл відповідно). Експресія рівня HGF при ураженнях печінки EBV- та CMV-інфекціями не мала суттєвої різниці:  $(1369,6 \pm 21,1)$  і  $(1108,6 \pm 20,4)$  пг/мл відповідно. Показник ФНП- $\alpha$ /HGF становив 0,17 порівняно з 0,09 у здорових дітей ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** У дітей раннього віку з герпесвірусними гепатитами виявлено виражені порушення цитокінового статусу, які характеризуються підвищенням експресії ФНП- $\alpha$  і HGF незалежно від активності та тривалості патологічного процесу, що може вказувати на високу регенераційну активність печінки. Перспективним є вивчення концентрації ФНП- $\alpha$  і HGF в сироватці крові як маркерів прогнозу перебігу запального процесу герпесвірусних уражень печінки.

**Ключові слова:** гепатит, діти раннього віку, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , фактор росту гепатоцитів, регенерація, цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр.

N. F. Chernega<sup>1</sup>, V. O. Shadrin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## The features of expression of tumor necrosis factor $\alpha$ and hepatocytes growth factor in early-aged children with herpes viral liver damage

**Objective** — to examine the peculiarities of TNF- $\alpha$  and HGF expression in the serum of early-aged children's with hepatitis of CMV and EBV etiology.

**Materials and methods.** The levels of TNF- $\alpha$  and HGF have been studied in 69 pediatric patients with hepatitis, among them 31 children are with hepatitis of CMV etiology and 38 subjects with EBV etiology. All patients were divided into groups depending on the terms of manifestations: 74.2% of children had CMV — hepatitis before the age of 6 months and it was defined as inherent; 25.8% of children had acquired character of the disease; EBV-hepatitis in the majority of cases (92.1%) had its manifestation after becoming well again from EBV- infection in the period of the acute clinical manifestations. Tests for the quantitative study of human TNF- $\alpha$  and HGF are based on the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method with the usage of specific monoclonal antibodies to HGF (hHGF) and TNF- $\alpha$ . The control group consisting of 20 healthy children was used for comparison of the results for TNF- $\alpha$  and HGF levels.

**Results.** A group of children with CMV hepatitis had a significant increase in the levels of TNF- $\alpha$  and HGF expression in comparison with the level of healthy children. In the cases of inherent SMV hepatitis — TNF- $\alpha$  expression was higher ( $131.2 \pm 17.4$ ) pg/ml than it was in the group with acquired forms ( $87.9 \pm 14.3$ ) pg/ml, whereas HGF levels were not significantly different. Having the same indices of HGF in children with CMV hepatitis, the correlation of the indices TNF- $\alpha$ /HGF in the group of children with acquired hepatitis was 0.09 against 0.11 — it was a group with congenital hepatitis that did not differ from healthy children. In the group of EBV hepatitis — compared with children from the group — CMV hepatitis — observed quite intense increasing of TNF- $\alpha$  ( $236.4 \pm 19.4$ ) pg/ml compared to  $(104 \pm 15.2)$  pg/ml. Expression levels of HGF with EBV and SMV liver lesion had no significant difference:  $(1369.6 \pm 21.1)$  pg/ml vs  $(1108.6 \pm 20.4)$  pg/ml, respectively. Index TNF- $\alpha$ /HGF was 0.17 vs 0.09 of the group of healthy children ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The early-aged pediatric patients with herpes viral hepatitis had expressed abnormalities of cytokine status, which are characterized by increased expression of TNF- $\alpha$  and HGF activity and it does not depend on the duration of the pathological process. All this may indicate a high activity of the liver regenerator. The investigation of the serum levels of TNF- $\alpha$  and HGF as the markers of prognosis of the course of inflammatory process at the liver herpes viral injury seems to be perspective.

**Key words:** hepatitis, early-aged children, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), hepatocytes growth factor, regeneration, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus.

### Контактна інформація

Чернега Наталія Федорівна, к. мед. н., ст. наук. співр.

E-mail: nchernega@bk.ru

Стаття надійшла до редакції 22 вересня 2014 р.