

# Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферонотерапии

Е. Г. ГОЛОВАЧЕВА<sup>1</sup>, В. С. АФАНАСЬЕВА<sup>1</sup>, Л. В. ОСИДАК<sup>1</sup>, О. И. АФАНАСЬЕВА<sup>1</sup>,  
Е. В. ОБРАЗЦОВА<sup>1</sup>, Е. Г. КОРОЛЕВА<sup>1</sup>, В. Н. ТИМЧЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия,

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Представлены результаты клинико-лабораторного исследования динамики показателей иммунного ответа у 199 детей в возрасте от 1 года до 14 лет при верифицированном гриппе в зависимости от типа иммунного ответа на фоне применения препарата рекомбинантного интерферона (IFN) альфа-2b (Гриппферон®, капли назальные) (100 человек получали препарат, 99, получавшие патогенетически направленную терапию, вошли в состав группы сравнения). Тип иммунного ответа определяли на основании предложенных авторами коэффициентов поляризации (КП)  $KP1 = IL-4/IFN-\gamma$  и  $KP2 = IL-10/IFN-\gamma$ , полученных при расчете соотношения содержания в сыворотке крови цитокинов IL-4 к IFN- $\gamma$  и IL-10 к IFN- $\gamma$ , ответственных за преимущественный тип иммунного ответа на внедрение антигена. Установлена хорошая лечебная эффективность интраназального применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексной терапии гриппа у детей как при Th1, так и при Th2 типе иммунного ответа, что позволяет рекомендовать его применение у детей, независимо от типа иммунного ответа.

**Ключевые слова:** грипп, дети, тип иммунного ответа, интерферон, цитокины

## The Dynamics of the Immune Response to Influenza in Children Treated with Interferon

E. G. Golovacheva<sup>1</sup>, V. S. Afanasyeva<sup>1</sup>, L. V. Osidak<sup>1</sup>, O. I. Afanasieva<sup>1</sup>,  
E. V. Obraztsova<sup>1</sup>, E. G. Koroleva<sup>1</sup>, V. N. Timchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

The paper presents clinical and laboratory study results of the immune response indicators dynamics in 199 children aged 1 year to 14 years with verified diagnosis of influenza depending on the type of immune response to the treatment with recombinant interferon alpha-2b (IFN) (Grippferon®, nasal drops). A total of 100 people received this medication, whereas 99 patients in the control group received pathogenetic therapy. The immune response type was determined on the basis of the polarisation coefficients (PC) suggested by the authors:  $PC1 = IL-4/IFN-\gamma$  and  $PC2 = IL-10/IFN-\gamma$  obtained by calculating the content ratio in the serum cytokines of IL-4 to IFN- $\gamma$  and IL-10 to IFN- $\gamma$ , responsible for the predominant type of immune response to antigen introduction. A good therapeutic efficacy of the intranasal medication of recombinant interferon alpha-2b was established for the treatment of influenza in children, given both the Th1- and Th2-type immune response. This allows us to recommend this medication for use in children, regardless of the immune response type.

**Keywords:** influenza, children, type of immune response, interferon, cytokines

**Контактная информация:** Головачева Екатерина Георгиевна — д.м.н., старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17; +7(812) 499-15-72; okdixi@mail.ru  
Golovacheva Ekaterina - MD, Research of Institute of Influenza; 197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str., 15/17; +7(812) 499-15-72; okdixi@mail.ru

УДК 616.921.8:615.37

Современные знания о биологических эффектах цитокинов и их роли в развитии инфекционного процесса позволяют установить закономерности формирования тех или иных клинических проявлений гриппозной инфекции у детей с целью прогнозирования тяжести течения заболевания и проведения оптимальной терапии. Первостепенное значение в противовирусной защите как факторов врожденной резистентности имеют интерфероны первого и второго типов (IFN- $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ ), участвующие в контрольно-регуляторных механизмах сохранения гомеостаза [1, 2].

Интерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ) связывается со специфическими рецепторами МНС I и II классов, которые экспрессируются на большинстве клеток организма, в том числе на фибробластах, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках верхних дыхательных путей — месте внедрения респираторных вирусов. За счет активации внутриклеточных ферментов IFN- $\alpha$  подавляет синтез ви-

русной РНК/ДНК, белков и оболочки вируса, а также оказывает защитное действие на незараженные клетки.

Иммунорегуляторное действие IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  заключается в усилении клеточного иммунного ответа, наиболее эффективного при внедрении внутриклеточных инфекционных агентов, таких как вирус гриппа. При активации транскрипционного фактора STAT4 в присутствии цитокина IL-12 происходит дифференцировка наивных Т-хелперов (Th0) в CD4<sup>+</sup>/Th1 типа, продуцирующих интерферон II типа IFN- $\gamma$ , который, в свою очередь, активизирует действие макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток, подавляя Th2 тип иммунного ответа (ИО). Основными продуцентами интерферонов являются клетки лимфоидной системы. Сывороточный пул интерферонов в организме человека вырабатывается, в основном, лейкоцитами: лимфоцитами и фиксированными в тканях макрофагами [2, 3].

Однако при высокой дозе антигена, недостаточном сигнале toll-подобных рецепторов, при индивидуальных

**Таблица 1.** Распределение пациентов в группах в зависимости от типа иммунного ответа

Возраст	Группа	Число детей	Тип иммунного ответа (абс. /%)		
			Th1	Th1/Th2	Th2
1—2 года	I	46	26/56,5	8/17,4	12/26,1
	II	47	30/63,8	9/19,2	8/17,0
3—14 лет	I	54	31/57,4	9/16,7	14/25,9
	II	52	31/59,6	8/15,4	13/25,0
Всего	I	100	57/57,0	17/17,0	26/26,0
	II	99	61/61,6	17/17,2	21/21,2

I — основная группа; II — группа сравнения

особенностях ко-стимулирующего действия других факторов в организме, идет дифференцировка Th0 лимфоцитов по CD4+/Th2 типу с увеличением продукции IL-4, что является определяющим фактором, влияющим на степень тяжести клинических проявлений и исход гриппозной инфекции [4, 5].

Основное действие IL-4 — активация пролиферации В-лимфоцитов с созреванием в плазматические клетки, которые начинают синтез специфических антител — иммуноглобулинов подкласса IgG1, но в большей степени — IgE, что способствует аллергизации организма после перенесенного заболевания гриппом. При уменьшении соотношения концентраций IL-4 и IFN-γ за счет низкой продукции IL-4 происходит изменение вектора дифференцировки наивных Т-хелперов по Th1 типу, что определяет нормализацию синтеза цитокинов и снижение активности аллергического воспаления при инфекциях [5—7].

По данным многих авторов, при тяжелых формах гриппа, а также при развитии бронхолегочных осложнений наблюдается увеличение содержания в сыворотке крови противовоспалительного цитокина IL-10, синтезируемого, в основном, Т-регуляторными клетками, что тесно коррелирует с Th2 типом ИО [4, 8—10].

В настоящее время при оценке активности цитокиновых реакций используют не только сравнение средних значений и динамики каждого из цитокинов, но и анализируют изменения показателя соотношения концентраций IL-4 и IFN-γ (IL-4/IFN-γ). В ряде случаев для определения баланса Th1/Th2 ответов используется индекс IFN-γ/IL-4, рассчитанный по средним данным, что не меняет концептуального подхода к изучению иммунопатогенеза различных инфекционных заболеваний в зависимости от типа ИО [7, 8].

На основании предложенных Е.Г. Головачевой, Е.В. Образцовой и др. (2014, 2015) коэффициентов поляризации (КП) КП1 = IL-4/IFN-γ и КП2 = IL-10/IFN-γ, полученных при расчете соотношения содержания в сыворотке крови IL-4 и IL-10 к IFN-γ, у пациентов был определен тип ИО. Значение КП1 и КП2 < 2 соответствовало

Th1 типу ИО, от 2 до 3 — смешанному Th1/Th2 типу ИО, > 3 — Th2 типу ИО. Корреляционный анализ типов ИО с выраженностью и продолжительностью клинических синдромов показал, что у детей при гриппе с умеренно выраженной интоксикацией в 63,0% случаев выявлялась преимущественная поляризация иммунного ответа по Th1 типу, а в 21,8% случаев — по Th2 типу [10, 11].

Неоднократно в экспериментальных и клинических исследованиях была показана способность рекомбинантного отечественного препарата интерферона α2b (Гриппферон®, капли назальные) оказывать вирусингибирующую (по отношению к возбудителям ОРВИ), а также лечебную и профилактическую активность, позволяющую использовать данный препарат как средство лечения и профилактики инфекций как у взрослых, так и у детей [12, 13].

**Цель исследования:** оценить лечебную эффективность препарата рекомбинантного IFN-α2b (Гриппферон®, капли назальные) при гриппе у детей в возрасте от 1 до 14 лет в зависимости от типа иммунного ответа.

## Материалы и методы исследования

В инфекционных отделениях базовых клиник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России в течение эпидемических сезонов 2009—2015 гг. было проведено открытое проспективное контролируемое исследование лечебной эффективности препарата IFN-α2b (Гриппферон®, капли назальные) в параллельных группах, сформированных методом случайной выборки, и сопоставимых по полу, возрасту, преморбидному фону и клинической симптоматике верифицированного гриппа, преимущественно A(H1N1)pdm09.

Под наблюдение было взято 199 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с лабораторно верифицированным (методом ОТ-ПЦР-РТ тест-системами Amplisens) гриппом средней степени тяжести [14]. В основной группе 100 детей дополнительно к базовой, патогенетически обоснованной, терапии получали препарат IFN-α2b (Гриппферон®, капли назальные). Детям в возрасте от 1 до 3 лет вводили

**Таблица 2.** Продолжительность клинических симптомов (в днях,  $M \pm m$ ) и развитие осложнений у детей с гриппом в зависимости от типов ИО и терапии

Клинические симптомы	Тип ИО	Основная группа, $n = 100$	Группа сравнения, $n = 99$
Лихорадка (в днях, $M \pm m$ )	Th1	$2,2 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,2$
	Th1/Th2	$2,6 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,7$
	Th2	$3,2 \pm 0,3^{* \#}$	$4,8 \pm 0,6^{\#}$
Интоксикация (в днях, $M \pm m$ )	Th1	$2,5 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,6$
	Th1/Th2	$2,7 \pm 0,5^{*}$	$5,2 \pm 0,5$
	Th2	$4,2 \pm 0,5^{* \#}$	$5,8 \pm 0,3^{\#}$
Катаральный синдром (в днях, $M \pm m$ )	Th1	$5,1 \pm 0,4^{*}$	$6,6 \pm 0,7$
	Th1/Th2	$5,5 \pm 0,7^{*}$	$7,8 \pm 0,9$
	Th2	$6,8 \pm 0,8^{* \#}$	$8,3 \pm 0,5^{\#}$
Острый период заболевания (в днях, $M \pm m$ )	Th1	$4,9 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,3$
	Th1/Th2	$5,3 \pm 0,5^{*}$	$7,2 \pm 0,6$
	Th2	$7,4 \pm 0,4^{* \#}$	$9,7 \pm 0,5^{\#}$
Осложнения (абс./%)	Th1	1/1,8	3/4,9
	Th1/Th2	1/5,9	5/29,4 <sup>#</sup>
	Th2	3/11,5 <sup>*</sup>	8/38,1 <sup>#</sup>
	Всего	5/5,0 <sup>*</sup>	16/16,2

$p < 0,05$  по отношению \* — к группе сравнения; # — к Th1 типу ИО

по 2 капли в каждый носовой ход 3—4 раза в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 6000—8000 МЕ); в возрасте от 3 до 14 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 4—5 раз в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 8000—10 000 МЕ). В группе сравнения 99 детей получали ту же терапию, но без препарата IFN- $\alpha 2b$ . Дети с тяжелыми формами заболевания и этиологически доказанными другими вариантами ОРВИ в клиническое исследование не включались.

У всех детей до начала лечения на 1—2 день заболевания и на 5—7 день в период реконвалесценции в мазках из носа определяли содержание IgA, а в сыворотке крови — содержание IgE «сэндвич»-методом твердофазного ИФА сертифицированными наборами «Вектор-Бест», г. Новосибирск, а также содержание цитокинов IL-4, IL-10 и IFN- $\gamma$  с помощью тест-систем производства ООО «Цитокин», Санкт-Петербург.

У пациентов наблюдаемых групп были рассчитаны коэффициенты поляризации (КП1 = IL-4/IFN- $\gamma$ ; КП2 = IL-10/IFN- $\gamma$ ) и определены типы иммунного ответа. Анализ результатов проводился с применением параметрических и непараметрических критериев при уровне

значимости различий групп  $p < 0,05$  с помощью статистического пакета SPSS 17.0RU for Windows [15].

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам, одобрены этическим комитетом института. От всех родителей/опекунов детей было получено информированное согласие на участие ребенка в исследовании.

## Результаты и их обсуждение

У детей наблюдаемых групп, независимо от возраста, в начале заболевания гриппом средней степени тяжести преобладал Th1 тип ИО, но у каждого четвертого ребенка определялся Th2 тип ИО (табл. 1).

При анализе лечебной эффективности препарата оценивалась продолжительность основных клинических синдромов и всего острого периода заболевания, а также частота развития осложнений (табл. 2).

При этом было показано, что у всех пациентов с Th2 типом ИО при поступлении лихорадочный период и другие признаки интоксикации (недомогание, адинамия, снижение аппетита), а также катаральные симптомы в носоглотке сохранялись статистически значимо дли-

**Таблица 3.** Динамика содержания цитокинов и величины КП у детей с гриппом при изучении лечебной эффективности препарата рекомбинантного IFN- $\alpha$ 2b

Показатели содержания цитокинов в сыворотке крови, пг/мл ( $M \pm m$ )							
У здоровых детей [9]	Исследование	Основная группа, n = 100			Группа сравнения, n = 99		
		Th1, n = 57	Th2, n = 26	Th1/Th2, n = 17	Th1, n = 61	Th2, n = 21	Th1/Th2, n = 17
IFN- $\gamma$ 25,9 $\pm$ 2,7	1	45,2 $\pm$ 2,2	30,3 $\pm$ 1,2 *	28,6 $\pm$ 1,4 *	47,2 $\pm$ 2,3	28,2 $\pm$ 2,7 *	27,5 $\pm$ 2,4 *
	2	56,4 $\pm$ 1,9 #	43,5 $\pm$ 1,8 *,**	38,1 $\pm$ 1,6 *,**	39,4 $\pm$ 2,1	23,4 $\pm$ 1,4 *	25,6 $\pm$ 1,7 *
IL-4 35,2 $\pm$ 2,1	1	45,8 $\pm$ 0,3	62,7 $\pm$ 1,2 *	57,4 $\pm$ 1,3 *	47,9 $\pm$ 0,4	57,1 $\pm$ 3,1 *	63,4 $\pm$ 2,7 *
	2	36,7 $\pm$ 0,4 #	51,2 $\pm$ 1,4 *,**	43,6 $\pm$ 1,2 *,**,#	52,7 $\pm$ 0,4	72,4 $\pm$ 2,3 *,**	58,6 $\pm$ 2,4
IL-10 29,2 $\pm$ 1,8	1	44,5 $\pm$ 2,1	62,3 $\pm$ 3,2 *	54,3 $\pm$ 2,3 *	47,5 $\pm$ 2,3	65,4 $\pm$ 2,5 *	56,3 $\pm$ 4,1 *
	2	32,1 $\pm$ 1,3	54,1 $\pm$ 2,9 *,**	42,3 $\pm$ 2,1 *,**,#	34,2 $\pm$ 1,4	79,5 $\pm$ 3,1 *,**	63,5 $\pm$ 3,1 *,**
КП1 1,3 $\pm$ 0,1	1	1,1 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,2 *	2,2 $\pm$ 0,3 *	1,2 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3 *	2,4 $\pm$ 0,1 *
	2	0,7 $\pm$ 0,2 #	2,4 $\pm$ 0,1 *,**	0,9 $\pm$ 0,1 **, #	1,7 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,1 *	2,1 $\pm$ 0,1
КП2 0,9 $\pm$ 0,2	1	0,9 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3 *	2,3 $\pm$ 0,3 *	1,1 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,5 *	2,6 $\pm$ 0,2 *
	2	0,6 $\pm$ 0,1 #	1,5 $\pm$ 0,1 *,**,#	1,4 $\pm$ 0,2 *,**,#	1,6 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,4 *	3,4 $\pm$ 0,3 *,**

1 — исследование на 1—2 день; 2 — на 5—7 день; КП1 = IL-4/IFN- $\gamma$ ; КП2 = IL-10/IFN- $\gamma$ ;  $p < 0,05$  по отношению: \* — к Th1 типу ИО; \*\* — к исследованию; # — к показателям в группе сравнения

тельнее, чем у лиц с Th1 типом ИО. Эта закономерность прослеживается и по отношению к продолжительности всего острого периода заболевания и к частоте развития осложнений (отит, стеноз гортани, бронхит, пневмония).

Вместе с тем, у детей, в том числе и с Th2 типом ИО, получавших исследуемый препарат, наблюдалось статистически значимое сокращение длительности лихорадочного периода и интоксикации (на 1,5 дня в целом), а катаральных симптомов в носоглотке и острого периода всего заболевания — на 2,5 дня по сравнению с продолжительностью указанных показателей у детей группы сравнения.

При первом исследовании у пациентов обеих групп отмечалось умеренное, не всегда статистически значимое, увеличение содержания в сыворотке крови всех исследуемых цитокинов IL-4, IL-10 и IFN- $\gamma$  по сравнению с показателями у здоровых детей, описанными нами ранее [9] (табл. 3).

При этом у лиц с Th2 типом ИО содержание IL-4 и IL-10 было статистически значимо более высоким, чем у лиц с Th1 типом ИО.

В последующем, в период реконвалесценции, у детей, получавших препарат IFN альфа-2b, при всех типах ИО содержание цитокинов IL-4 и IL-10 статистически значимо снижалось на фоне повышения содержания IFN- $\gamma$ , что приводило к уменьшению величины показателей КП1 и КП2 и позволяло констатировать преимущественное формирование Th1 типа ИО, что сопровождалось более быстрым клиническим выздоровлением.

В группе сравнения, наоборот, отмечалась тенденция к повышению содержания как IL-4, так и IL-10 при отсутствии значительной динамики IFN- $\gamma$ , что сопровождалось увеличением КП1 и КП2 и, возможно, приводило к преждевременному торможению ранних иммунных реакций, способствуя увеличению продолжительности заболевания.

Показано, что содержание sIgA в носовых ходах детей в начале заболевания было максимально низким при Th1/Th2 и Th2 типах ИО (табл. 4).

Применение препарата рекомбинантного IFN- $\alpha$ 2b способствовало статистически значимому увеличению содержания sIgA у детей при всех типах ИО, что свидетельствовало о восстановлении локального иммунитета слизистых носоглотки, тогда как у пациентов группы сравнения при Th1 типе ИО отмечалось статистически значимое уменьшение содержания sIgA в динамике заболевания, а при смешанном Th1/Th2 и Th2 типах ИО этот показатель оставался примерно на том же уровне, как при первом исследовании.

Следует отметить, что в отличие от показателей содержания IgE в сыворотке крови детей с Th1 и Th1/Th2 типами ИО, их значение у детей с Th2 типом ИО обеих исследуемых групп в начале заболевания было статистически значимо выше референсных значений.

При повторном исследовании у получавших исследуемый препарат имело место снижение содержания IgE, наиболее выраженное при Th2 типе ИО ( $p < 0,05$ ). При этом в группе сравнения наблюдалось статистически

**Таблица 4.** Динамика содержания sIgA и IgE ( $M \pm m$ ) у детей с гриппом при изучении лечебной эффективности препарата рекомбинантного IFN- $\alpha$ 2b

Группы	Тип ИО	sIgA (мкг/мл)		IgE (КЕ/л)	
		1	2	1	2
Основная группа, $n = 100$	Th1	$1,7 \pm 0,04$	$2,4 \pm 0,1^{* \#}$	$48,4 \pm 3,7$	$35,4 \pm 4,1^{\#}$
	Th1/Th2	$1,3 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,2^{* \#}$	$69,3 \pm 4,2$	$51,4 \pm 4,9^{\#}$
	Th2	$0,7 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,1^{* \#}$	$115,6 \pm 6,1$	$65,3 \pm 7,6^{* \#}$
Группа сравнения, $n = 99$	Th1	$1,6 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,1^{*}$	$53,8 \pm 4,7$	$85,3 \pm 5,4^{*}$
	Th1/Th2	$1,2 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,1$	$68,3 \pm 5,2$	$55,3 \pm 4,7$
	Th2	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$107,5 \pm 6,8$	$152,4 \pm 7,2^{*}$
У здоровых детей [9]		$2,6 \pm 0,4$		10–60	

1, 2 — порядок исследования;  $p < 0,05$  по отношению к: \* — 1 исследованию; # — группе сравнения

значимое повышение содержания IgE в сыворотке крови по отношению к исходному, особенно при Th2 типе ИО, что способствовало поддержанию воспаления и гиперреактивности бронхов у детей с атопией и в некоторых случаях сопровождалось развитием бронхиальной обструкции.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования был подтвержден вывод о наличии у препарата рекомбинантного IFN- $\alpha$ 2b (Гриппферон®, капли назальные) доказанной лечебной эффективности. Положительная динамика иммунологических показателей у детей основной группы соответствовала более быстрому клиническому выздоровлению пациентов при любом типе иммунного ответа.

Возможно, что при местном применении препарата, благодаря способности IFN- $\alpha$ 2b оказывать противовирусное и иммуностимулирующее (по отношению к факторам локального иммунитета) действие, концентрация вируса гриппа во входных воротах снижалась, что способствовало активации дифференцировки наивных Т-лимфоцитов преимущественно по Th1 типу.

Применение препарата не повышало аллергической настроенности у детей, в том числе у пациентов с Th2 типом ИО и высокими показателями IgE в сыворотке крови, что снижало вероятность развития осложнений. При этом не отмечалось каких-либо побочных эффектов, осложняющих течение заболевания.

Полученные данные позволяют рекомендовать включение препарата Гриппферон®, капли назальные, в комплексную терапию гриппа у детей всех возрастов, независимо от типа иммунного ответа пациента.

### Литература/References:

1. Hancioglu B., Swigon D., Clermont G. [Ensemble models for human immune response to influenza A virus infection] // *J. Critical Care*. 2007; 22 (4): 339–340.
2. Lohoff M., Mak T.W. [Roles of interferon-regulatory factors in T-helper-cell differentiation] // *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(2):125–135.
3. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // *Цитокины и воспаление*. 2009; №8 (1): 10–17.
4. Zheleznikova G. F. [Cytokines as predictors of course and outcome of infections] // *Cytokines and Inflammation*. 2009; №8 (1): 10–17. (In Russ.)
5. Lee Nelson L.S. [Role of cytokines and chemokines in severe and complicated influenza infections] // *Hong Kong Med J*. 2009; 15: 38–44.
6. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Харит С.М., Железникова Г.Ф., Добровольский А.А. Острые респираторные вирусные инфекции и бронхиальная астма у детей: можно ли разорвать порочный круг? // *Русский медицинский журнал*. 2014; 21: 1507–1509.
7. Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Harith S.M., Zheleznikova G.F., Dobrovolsky A.A. [Acute respiratory viral infections and asthma in children: can we break the cycle?] // *Russian Medical Journal*. 2014; 21: 1507–1509. (In Russ.)
8. Кривицкая В.З., Соминина А.А., Суховецкая В.Ф., Милькинт К.К., Сверлова М.В. Иммунопатологический аллергический Th2-тип противовирусного гуморального иммунного ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией // *Цитокины и воспаление*. 2004; 3(3): 34–41.
9. Krivitskaya V.Z., Somnina A.A., Sukhovetskaya V.F., Milkint K.K., Sverlova M.V. [Immunopathological allergic Th2-type anti-viral humoral immune response in infants with respiratory syncytial viral infection] // *Cytokines and Inflammation*, 2004; 3(3): 34–41. (In Russ.)
10. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа // *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(5): 930–935.
11. Lyamina S.V., Malyshov I.Yu. [Polarization of macrophages in the modern concept of the formation of the immune response] // *Fundamental Research*. 2014; 10(5): 930–935. (In Russ.)



8. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Монахова Н.Е. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей // *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(4): 349–358.  
Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V., Monakhova N.E. [Cytokines and herpesviruses in children with multiple sclerosis] // *Infektsiia i Immunitet. Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015; 5(4): 349–358. <http://iimmun.ru/iimm/article/view/352/262> (In Russ.)
9. Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Образцова Е.В., Волощук Л.В. Влияние системы интерферона на направленность поляризации иммунного реагирования при гриппе у детей // *Педиатр*. 2014; V(3): 51–57.  
Golovacheva E.G., Afanasieva O.I., Osidak L.V., Obraztsova E.V., Voloshchuk L.V. [Effect of interferon on the direction of polarization of the immune response to influenza in children] // *Pediatr*. 2014; V(3): 51–57. (In Russ.)
10. Головачева Е.Г., Образцова Е.В., Осидак Л.В., Афанасьева О.И. Влияние препарата рекомбинантного интерферона альфа на тип иммунного ответа при гриппе у детей // *Медицинская иммунология. Спец. выпуск «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2015»*. 2015; 17: 259–260.  
Golovacheva E.G., Obraztsova E.V., Osidak L.V., Afanasieva O.I. [Influence of recombinant interferon alpha on the type of immune response to influenza in children] // *Medical Immunology. Spec. the release of «Days of immunology in Saint-Petersburg 2015»*. 2015; 17: 259–260. (In Russ.)
11. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. Интерферонотерапия // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение*. 2009; 8: 22–26.  
Obraztsova E.V., Osidak L.V., Golovacheva E.G. [Interferon status in children with acute respiratory infections. Interferonotherapy] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. App. 2009; 8: 22–26. (In Russ.)
12. Васильева Т.П., Чумаков А.С. Гриппферон: от экспериментальных исследований до практического использования // *Инфекционные болезни*. 2013; 2: 124–131.  
Vasil'eva T.P., Chumakov A.S. [Grippferon: from experimental research to practical use] // *Infektsionnye Bolezni. Infectious diseases*. 2013; 2: 124–131. (In Russ.)
13. Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата ГРИППФЕРОН® в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ // *Поликлиника*. 2008; 5: 22–26.  
Gaponyuk P.Ya., Doroshenko E.M. [The role of the Russian medication Grippferon® in the treatment and prevention of influenza and other ARVI] // *Polyclinic*. 2008; 5: 22–26. (In Russ.)
14. Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В., Писарева М.М. Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций / В кн: ред. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. *Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия*. — СПб., 2003: 70–91.  
Sominina A.A., Bannikov A.I., Zarubaev V.V., Pisareva M.M. [Laboratory diagnostics of acute respiratory viral and other infections] / In: red. Kiselev O.I., Marinich I.G., Sominina A.A. [Influenza and other respiratory infections: epidemiology, prophylaxis, diagnostics and treatment]. — СПб., 2003: 70–91. (In Russ.)
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.  
Rebrova O.Yu. [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]. — M.: Media Sphere, 2002. — 312 p. (In Russ.)

## Хронический вирусный гепатит В и С у детей, рожденных от инфицированных HBV и HCV матерей

Т. РАБА

Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

Наблюдалось 164 ребенка с хроническим гепатитом В (ХГВ) и хроническим гепатитом С (ХГС) в возрасте 1–18 лет жизни, из которых у 78 (48%) был установлен перинатальный путь инфицирования (ХГВ — 46; ХГС — 32). Проводилось наблюдение в течении 5 лет. Хронический гепатит В и С характеризовался субклиническими признаками, с минимальным фиброзом, в иммуноактивной фазе HBV (69%) и высокой вирусемией HCV (56%). Этиопатогенетическая терапия (альфа-2b интерферон (ВИФЕРОН, ПегИнтрон), ламивудин (Зеффикс), рибавирин (Rebetol) способствовала возникновению клинко-вирусологической ремиссии у 83% детей с ХГВ и у 63% — с ХГС.

**Ключевые слова:** дети, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, HBV, HCV, перинатальное инфицирование

### Chronic Viral Hepatitis B and C in Children born from mothers infected with HBV and HCV

Raba Tatiana

State University of Medicine and Pharmacy after Nicolae Testemitsanu, Chisinau, Republic of Moldova

There were 164 children with chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) at the age of 1–18 years of age, 78 of which (48%) had a perinatal route of infection (CHB — 46; CHC — 32). Observed for 5 years. Chronic hepatitis B and C was characterized by subclinical signs, with minimal fibrosis, in the immunoinactive phase of HBV (69%) and high viremia HCV (56%). Etiopathogenetic therapy (alpha-2b interferon (VIFERON, PegIntron), lamivudine (Zeffix), ribavirin (Rebetol) promoted the development of clinico-virologic remission in 83% of children with CHB and 63% in CHC.

**Keywords:** children, viral hepatitis B, viral hepatitis C, HBV, HCV, perinatal infection

**Контактная информация:** Раба Татьяна Ивановна — к.м.н., доцент Департамента Педиатрии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Николае Тестемицану; Республика Молдова, 2009 Кишинев, ул. Штефан чел Маре ши Сфынт, 165; консультант Клиники Педиатрии № 1, Детской Муниципальной Клинической больницы «Валентин Игнатенко»; + 373 22-205 -889; tatiana.raba@usmf.md