

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., Obratsova 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., Obratsova E.V., Osidak L.V., Afanas'eva 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.  
Obratsova 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 клинико-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. Стефан чел Маре ши Сфынт, 165; консультант Клиники Педиатрии № 1, Детской Муниципальной Клинической больницы «Валентин Игнатенко»; + 373 22-205 -889; tatiana.raba@usmf.md

Raba Tatiana — PhD, Associate Professor of the Department of Paediatrics, State University of Medical and Pharmacy after Nicolae Testemitanu; consultant of Clinic of Paediatrics №1 Child's Municipal Clinical Hospital «V. Ignatenco»; Chisinau, Republic of Moldova; + 373 22-205 -889; tatiana.raba@usmf.md

УДК 616.36-022:578.891

Проблемы ранней диагностики, клинического течения, выбора метода лечения и исходов перинатального вирусного гепатита В и С у детей остаются сложными и недостаточно изученными [1, 2]. Перинатальное инфицирование новорожденных вирусом гепатита В (ВГВ, HBV) или С (ВГС, HCV) может происходить внутриутробно, во время прохождения по родовым путям или после рождения во время ухода [3, 4]. Внутриутробное инфицирование ВГВ встречается редко, в 2–5% случаев, а вероятность инфицирования интранатально — до 90–95% случаев при наличии вирусемии у матери [4, 5]. Инфицирование ВГВ детей на первом году жизни в 90% ведет к развитию хронического гепатита В (ХГВ) [5, 6]. Риск вертикального инфицирования ВГС новорожденных возможен, но остается малоизученным, а диагностика затруднительна [2, 7]. В Республике Молдова удельный вес ХГВ в структуре хронических гепатитов у детей в 2014 (2013) годы составил 52% (63%), ХГС — 21% (16%) соответственно, а показатели заболеваемости остаются выше европейских [8, 9].

**Цель** исследования: проанализировать результаты наблюдения за детьми с ХГВ и ХГС, рожденных от инфицированных вирусами гепатита В и/или С матерей, и изучить особенности клинического течения и исходы.

## Материалы и методы исследования

В период 2005–2015 гг. в отделении гепатологии Детской республиканской клинической больницы «Ем. Коцага» под наблюдением находилось 164 ребенка с ХГВ и ХГС в возрасте 1–18 лет жизни, из которых у 78 (48%) был установлен перинатальный путь инфицирования (ХГВ — 46; ХГС — 32).

Проводилось: сбор анамнеза; клиническое, иммунологическое и вирусологическое исследование с определением маркеров ВГВ и ВГС методом ELISA; определение DNA HBV, RNA HDV, RNA HCV методом PCR Real Time, Corbett Rotor-GENE Abbott 2000RT, генотипа HCV; УЗИ внутренних органов; определение степени фиброза методом эластографии (FibroScan) или FibroTest; пункционная биопсия печени. Диагноз был подтвержден согласно критериям Clinical Practice Guideline European Association for the Study of the Liver (EASL), 2015; European Society for Paediatric Infections Diseases; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), 2013–2015 [10, 11]. Пациенты с активным вирусным процессом и предусмотренными критериями получили противовирусную терапию [12, 13].

Все пациенты наблюдались в клинике в течении 5 лет. Основанием для установления перинатального пути инфицирования ребенка служило наличие подтвержденного ХГВ (а у части носительства HBsAg) или ХГС у матерей до беременности данным ребенком.

Статистический анализ был проведен с помощью StatSoft Statistica версия 6,0 ru. с определением критерия

t-Student. Случаи с  $p \leq 0,05$  были определены как статистически значимые.

## Результаты и их обсуждение

Перинатальный путь инфицирования был констатирован у 48% (ХГВ — 46 и ХГС — 32). Средний возраст детей был  $10,5 \pm 0,71$  лет с преобладанием мужского пола (табл. 1). Средний возраст детей на момент первичного выявления хронического гепатита был  $4,5 \pm 0,71$  лет. Все матери наблюдавшихся детей до беременности данным ребенком имели уточненный ХГВ (или хроническое носительство HBsAg) и ХГС. 26% детей с ХГВ и 71% с ХГС при рождении были вакцинированы против ВГВ по схеме 0–1–6. Первично-хронический вирусный гепатит В у 39% и С — у 66% детей был констатирован в возрасте от 1–5 лет жизни, у одной трети больных — в возрасте 6–10 лет. Только у 11% детей с ХГВ и 3% — с ХГС инфицирование было установлено на первом году жизни (табл. 1). ХГВ у 12 пациентов сочетался с дельта вирусом (суперинфекция). Клинические признаки первично-хронического гепатита В и С было малосимптоматичным, с пальпируемой незначительной гепатомегалией до 2–3 см ниже реберного края средней плотности у одной трети больных, а выраженная гепатомегалия до 4 см отмечалась у 53% с ХГВ. ХГВ в 70% и ХГС в 50% сопровождался хроническим гастродуоденитом, акалькулезным и калькулезным холециститом (1). Активность вирусного процесса у 57% детей с ХГВ и у 50% с ХГС сопровождалась гиперферментемией ( $p < 0,05$ ). Высокая вирусная активность была характерна для 69% детей с ХГВ с положительным HBeAg и преобладанием иммуноактивной фазы ( $p < 0,05$ ). Иммунотолерантная фаза хронического вирусного В процесса с DNA HBV в пределах  $>10^9 - <10^{12}$  ul/ml констатирована у 11%, минимальная вирусемия и DNA HBV  $< 2000$  ul/ml — у 20% и отсутствие репликации — у 15%. Для ХГВ с дельта вирусом была характерна низкая вирусная нагрузка HBV, отсутствие HBeAg, высокая вирусемия HDV  $> 10^6 - <10^9$  ul/ml и выраженный цитолиз.

У 35% детей с ХГВ, которые не получали противовирусную терапию, наблюдалось снижение вирусемии, в то время как у 24% — ее нарастание. Спонтанная сероконверсия HBeAg/antiHBe констатирована у 1 (2%) наблюдавшегося ребенка в возрасте 10 лет.

При ХГВ F0 степень фиброза констатирована у одной трети, тогда как F1 — у 65%, F2 — 13% и F3 — у 13% детей. В 2 случаях ХГВ с дельта агентом степень фиброза в процессе наблюдения увеличилась до F2 (1) и F3 (1).

Для ХГС в 56% была характерна высокая репликация HCV  $> 600\ 000$  ul/ml, минимальная гиперферментемия (50%) и преобладание генотипа 1b (88%). Генотип 3a HCV выявлен у 3 детей, и генотип 2 — у 1 ребенка. У всех детей с ХГС и их инфицированных матерей генотипы вируса совпадали. У 23% детей с ХГС фиброз печени от-

**Таблица 1.** Общая характеристика детей с ХГВ и ХГС, инфицированных перинатально

Параметры наблюдения	ХГВ n = 46 (54%)	ХГС n = 32 (41%)	P
Распределение по полу, абс.:			
Женский	21	13	> 0,05
Мужской	25	19	> 0,05
Средний возраст, годы*	10 ± 0,8	11 ± 0,95	> 0,05
Средний возраст выявления, годы*	4 ± 0,71	5 ± 0,95	> 0,05
Возраст впервые установленного ХГВ/ХГС (абс.):			
— < 1 года	5	1	> 0,05
— 1—5 лет	18	21	> 0,05
— 6—10 лет	15	5	> 0,05
— 11—18 лет	8	5	> 0,05
АЛАТ*, u/l	111 ± 0,85	55 ± 6,6	< 0,05
АСАТ*, u/l	93 ± 17	49 ± 6	< 0,05
Bilirubin*, μmol/l	12 ± 0,85	13 ± 1,6	> 0,05
Вирусная нагрузка, ul/ml*:	182 709 648 ± 50 003 124	847 633 ± 209 194	< 0,05
Стадия фиброза, обследовано всего, (абс.):	24	17	> 0,05
— F0	7	4	
— F1	11	11	
— F2	3	2	
— F3	3	0	

\* — среднее значение и отклонение стандарт, АЛАТ — аланин аминотрансфераза, АСАТ — аспартат аминотрансфераза, p — статистическая значимость. Статистические тесты: парный t-критерий Стьюдент; точный критерий Fisher

существовал (F0), минимальный фиброз F1 выявлен у 45%, а F2 — у 12%.

Все дети с ХГВ и ХГС в активной фазе получали симптоматическое лечение и гепатопротекторы. У 23 детей с ХГВ была проведена монотерапия альфа-2b интерфероном (ВИФЕРОН, суппозитории, Россия) или пегилированным альфа-2b интерфероном (ПегИнtron, Shering-Plough, США) в комбинации с ламивудином (Зеффикс, Glaxo Wellcome, Великобритания) с достижением ремиссии в 83% случаев. 24 ребенка с ХГС получили комбинированную терапию пегилированным альфа-2b интерфероном и рибавирином (Rebetol, Sering-Plough, США) в течение 24—48 недель, в зависимости от генотипа вируса, с возникновением ремиссии в 63%.

### Заключение

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что 48% детей с ХГВ и ХГС были инфицированы перинатально. Диагноз первично-хронического вирусного гепатита В (39%) и С (66%) у инфицированных перинатально детей был подтвержден в возрасте 1—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 способствовала возникновению клинико-вирусологической ремиссии у 83% детей с ХГВ и у 63% — с ХГС.

Дети, рожденные от инфицированных HBV матерей с HBeAg и вирусемией, нуждаются в вакцинации против ВГВ по ускоренной схеме 0—1—2—12 в первые 12 часов с введением специфического иммуноглобулина. Для раннего выявления возможного первично-хронического гепатита дети, рожденные от инфицированных HCV женщин, нуждаются в непрерывном наблюдении в первые 2 года жизни. Учитывая, что материнские антитела к HCV могут сохраняться до 1,5 лет, для исключения инфицированности при появлении клинических признаков целесообразно исследовать RNA HCV.

### Литература/ References:

1. Учайкин В.Ф., Чердниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. Руководство для врачей. — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 253 с.  
Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. [Infectious hepatology]: The management for doctors. — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 253 p. (In Russ).
2. Robinson J.L. La transmission vertical du virus de l' hepatitis C: Les connaissances et les enjeux courants. Societe canadienne de pediatrie. Comite des maladies infectieuses et d'immunisation // Paediatr Child Health. 2008; 13(6): 536—541.
3. Sokal E., Paganelli M., Wirth S. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (EASL) // Journal of Hepatology. 2013; 59: 814—829.
4. Горячева Л.Г., Шилова И.В., Харит С.М. Течение хронического гепатита В у детей рожденных от матерей с HB-вирусной ин-

- фекцией // *Детские инфекции*. 2015; №2: 22–25.  
Goriacheva L.G., Shilova I.V., Kharit S.M. [The course of chronic hepatitis B in infants born to mothers with HBV-infection] // *Children's Infections*. 2015; №2: 22–25. (In Russ)
5. Врынчану-Бенеш А. Перинатальная передача вируса гепатита В среди вакцинированных детей // *Медицинский курьер*. – Кишинев, 2007; №5 (299): 40–43.  
Vrancheanu-Benesch A. [Perinatal transmission of hepatitis B virus infection among vaccinated infants] // *Curierul Medical*. – Chisinau, 2007; №5 (299): 40–43.
  6. Вольнец Г.В., Потапов А.С., Скворцова Т.А. Хронический вирусный гепатит С у детей: проблемы и перспективы // *Актуальные вопросы педиатрии*. Вестник РАМН. 2014; №11–12: 46–53.  
Volynets G.V., Potapov A.S., Skvortsova T.A. [Chronic viral hepatitis C at children: problems and prospective] // *Topical Issues of Pediatrics. Bulletin of the Russian Academy of Medical Science*. 2014; №11–12: 46–53. (In Russ)
  7. Clinical Practice Guidellines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver // *J Hepatology*, 2014; 60: 814–829.
  8. CDC. World Health Organization. Media Centre: Hepatitis B. July, 2013. Available [www.cdc.gov/hepatitis/statistics.htm](http://www.cdc.gov/hepatitis/statistics.htm)
  9. Годовой отчет Национального Центра Менеджмента в Здравоохранении за 2015 гг. / МЗ РМ, Кишинев, 2015. [www.cnms.md](http://www.cnms.md) Annual statements of the National Center of Management in Health Care for 2012–2015/Ministry of Health of the Republic of Moldova, Chisinau. — [www.cnms.md](http://www.cnms.md).
  10. European Association for Study of Liver. EASL. Recommendation on treatment of hepatitis C // *J Hepatology*, 2015; 63 (1): 199–236.
  11. ESPGHAN. Clinical Practice Guidellines. Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *Journal of Hepatology*. 2013; 59: 463–467.
  12. Paloma J., Hierro L. Treatment of hepatitis C in children // *Expert Gastroenterol, hepatol*. 2010; 351: 1206–1216.
  13. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. [Hepatology 2015]. 6th Edition // Gilead Scinces Europe. — Flying Publisher. — 655 p.

## Обоснование программы лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей раннего возраста

А. В. ДЕРЮШЕВА, И. И. ЛЬВОВА, Н. С. ЛЕГОТИНА

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ

Представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 146 детей в возрасте 2–3 лет, посещающих ДДОУ. Установлены и научно обоснованы ведущие предикторы частой респираторной заболеваемости: нарушение микробиотоза слизистой ротоглотки, гипоиммуноглобулинемия, респираторная аллергическая патология. Полученные результаты позволяют обосновать основные направления лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** часто и длительно болеющие дети, острые респираторные инфекции, предикторы, математическая модель

### Program Rationale of Treatment and Prevention in Children with Frequent Respiratory Diseases

A. V. Deryusheva, I. I. Lvova, N. S. Legotina

Perm Medical State University named after E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

The results of complex clinical and laboratory examination of 146 children aged 2–3 years attending kindergarten were presented. The leading predictors of frequent respiratory disease: disturbance of microbiocenosis oropharyngeal mucosa, immunoglobulins decrease, respiratory allergic pathology were established and scientifically substantiated. The results obtained prove the main directions of therapeutic and preventive measures.

**Keywords:** frequently and long-term ill children, acute respiratory infections, predictors, mathematical model

**Контактная информация:** Дерюшева Анна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней ПГМУ имени ак. Е.А. Вагнера МЗ РФ; 614010, г. Пермь, ул. Соловьева, 9 а; 7 (342) 244-05-35, [derucheva@mail.ru](mailto:derucheva@mail.ru)  
Deryusheva Anna — PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Perm Medical State University named after E.A. Wagner; Russian Federation; 614010, Perm, Solovyeva street, 9A; 7 (342) 244-05-35, [derucheva@mail.ru](mailto:derucheva@mail.ru)

УДК 615.371:616.9

Проблема часто болеющих детей (ЧБД) является одним из наиболее острых вопросов современной педиатрии, поскольку помимо медицинских, имеет еще и социально-экономические аспекты. По данным З.С. Макаровой, 2004 [1], доля ЧБД составляет от 75 до 15% детской популяции с преобладанием раннего дошкольного возраста, на который приходится период адаптации к организованному коллективу. Существующий во многом формальный подход при отборе детей в группу ЧБД, основанный исключительно на анализе частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) без уточнения причин и провоцирующих факторов, без детализации особенностей клинических проявлений и характера течения заболе-

ваний, способствует не всегда корректному выделению группы ЧБД и определяет высокую вероятность диагностических ошибок [2]. Актуальным является поиск научно-обоснованных предикторов частых ОРИ, формирующих различные виды патологии и препятствующих нормальной адаптации.

**Цель исследования:** изучить анамнестические и клинико-лабораторные предикторы частых ОРИ у детей раннего возраста, посещающих ДДОУ, для научного обоснования программы лечебно-профилактических мероприятий.

### Материалы и методы исследования

В комплексном клинико-лабораторном ретроспективном наблюдении в 2014–2016 годах участвовали