

7. Van der Poll T., Opal S.M. (2009). Pathogenesis, treatment and prevention of pneumococcal pneumonia // *Lancet*. — 374 (9700) : 1543—1556.
8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам. МУК 4.2. 1890—04. — РФ. — 2004. *Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antibakterialnyim sredstvam*. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents.] МУК 4.2. 1890—04. — RF. — 2004. (In Russ.)
9. Performans Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard — Eleventh Edition. — M02-A11. — V. 32. — № 1. — CLSI. — January. — 2012.
10. Performans Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twenty-Second Informational Supplement. — M100-S22. — V. 32. — № 3. — CLSI. — January. — 2012.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. (2000). Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis // *Pediatrics*. — 106 : 362—366.
12. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. (1997). Therapy for children with invasive pneumococcal infections // *Pediatrics*. — 99 : 289—299 (Reaffirmed January 2004).
13. Naheed A., Saha S.K., Breiman R.F. et. al. Multi Hospital Surveillance of Pneumonia Burden among Children < 5 years Hospitalized for Pneumonia in Bangladesh // *Clinical Infectious Disease*. — 2009 : 48 (Suppl 2). — S. 82—89.
14. Moisi J.C., Saha S.K., Falade A.G., Lafourcade B.M.N. et.al. Enhanced diagnosis of Pneumococcal Meningitis with Use of the Binax NOW Immunochromatographic Test of Streptococcus pneumoniae antigen: A Multisite Study // *Clinical Infectious Disease*. — 2009 : 48 (Suppl 2). — S. 49—56.

## Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей

Г. В. ВОЛЫНЕЦ<sup>1</sup>, Д. Л. БЕЛЯЕВ<sup>2</sup>, Ф. П. ФИЛАТОВ<sup>3</sup>, Т. А. СКВОРЦОВА<sup>1</sup>, А. С. ПОТАПОВ<sup>1</sup>,  
Н. Н. ЕВЛЮХИНА<sup>1</sup>, М. М. ВЕНЕДИКТОВА<sup>1</sup>, М. А. ВАРИЧКИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научный центр здоровья детей,

<sup>2</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи,

<sup>3</sup>ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, Москва

Обследовано 43 ребенка с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Активность ВЗК, кроме клинико-эндоскопических проявлений заболевания, оценивалась по показателям общего белка,  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови. Всем детям проведено серологическое исследование крови методом ИФА на антитела к вирусам простого герпеса 1—2 типов (HSV1—2), Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусу (CMV), герпеса зостер (VZV). Всем пациентам проводилось определение специфических ДНК HSV1—2, вируса герпеса 6 типа (HHV6), CMV и EBV в клетках крови и/или биоптатах кишечника методом ПЦР. 25 детям проведено определение показателей системы интерферонов (IFN).

Установлен дисбаланс системы IFN, характеризующийся повышением уровня сывороточного IFN и снижением индуцированного синтеза клетками крови IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ . Активные герпесвирусные инфекции у детей с ВЗК встречались в 88,4% случаев. В 30,2% случаев определялись моногерпесвирусные инфекции, в 58,1% случаев — активные микстгерпесвирусные инфекции. Лабораторные показатели активности при ВЗК были значительно выше у детей с активными герпесвирусными инфекциями, что свидетельствует о негативном влиянии хронических активных герпесвирусных инфекций на течение ВЗК у детей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, система интерферонов, герпесвирусные инфекции, дети

### Inflammatory Bowel Disease and Chronic Active Herpesvirus Infections in Children

G. V. Volynets<sup>1</sup>, D. L. Belyaev<sup>2</sup>, F. P. Filatov<sup>3</sup>, T. A. Skvortsova<sup>1</sup>, A. S. Potapov<sup>1</sup>,  
N. N. Evlyukhina<sup>1</sup>, M. M. Venediktova<sup>1</sup>, M. A. Varichkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Center of Children's Health»,

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named honorary academician N. F. Gamalei»,

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Institution «Research Center for Hematology» Minzdrav Russia

Examined 43 children with inflammatory bowel disease (IBD). IBD activity, except clinical and endoscopic manifestations of the disease was evaluated in terms of total protein,  $\gamma$ -globulin, immunoglobulin (Ig) G, A, M, fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes (SFMC), C-reactive protein (CRP), serum. All children performed a serological examination of blood by ELISA for antibodies to herpes simplex virus types 1—2 (HSV1—2), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes zoster virus (VZV). All patients underwent determination of specific DNA HSV1—2, herpes virus type 6 (HHV6), CMV and EBV in blood cells and/or intestinal biopsies using PCR. 25 children held definition of indicators of interferon (IFN).

Set imbalance of IFN, characterized by increased levels of serum IFN-induced synthesis and decreased blood cells IFN $\alpha$  and IFN $\gamma$ . Active herpes virus infection in children with IBD occurred in 88.4% of cases. In 30.2% of cases were determined monogerpesvirusnye infection in 58.1% of cases — mikstgerpesvirusnye active infection. Laboratory indicators of activity in IBD were significantly higher in children with active herpes virus infection, indicating that the negative effects of chronic active herpesvirus infections on the course of IBD in children.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, interferon system, herpesvirus infection, children

**Контактная информация:** Волынец Галина Васильевна — д.м.н., главный научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД; 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, строение 1; (499) 134-06-97; e-mail: volynec\_g@mail.ru.

Galina Volynets, MD, Chief Scientific Officer gastroenterology department with hepatology group in Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Centre of Children Health»; 119991, Moscow, Russian Federation, Lomonosovsky prospekt, 2, b. 1; (499) 134-06-97, e-mail: volynec\_g@mail.ru

УДК 616.9:578.825.11

Вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), включающих болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), на современном этапе развития медицины остаются недостаточно изученными и представляют серьезную проблему для современной гастроэнтерологии. Известно о генетической предрасположенности и о роли аутоиммунных механизмов в развитии ВЗК [1, 2]. Триггерами, запускающими процесс аутоиммунного воспаления, могут выступать неправильное питание [3], стрессовые факторы [3], а также различные патогенные микроорганизмы [4]. В последние годы большое внимание уделяется влиянию герпесвирусных инфекций на течение ВЗК [5–7]. Значительное влияние на развитие ВЗК оказывают нарушения иммунной системы, которая обеспечивает защиту организма и участвует в процессе регенерации поврежденных тканей [8–10]. При БК и ЯК четко прослеживается неспособность иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишки, контролировать воспалительный процесс [11]. Различные антигены, в том числе вирусы, в избытке попадают в организм через желудочно-кишечный тракт. Имунокомпетентная (лимфоидная) ткань желудочно-кишечного тракта, представленная как организованными структурами (Пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины, лимфатические узлы), так и отдельными клеточными элементами, является важным органом иммунитета [12]. Одной из первых линий защиты против вирусов, действующую еще до того, как иммунные механизмы оказываются полностью мобилизованными, выполняют неспецифические факторы, к которым в первую очередь относится система интерферонов (IFN) [2, 13, 14]. IFN — это высокоактивные белки (гликопротеины), которые вырабатываются всеми клетками организма, но 99% всех ИНФ образуются клетками крови и костного мозга [14].

Интерфероны-альфа — (IFN $\alpha$ ) образуются в основном в лейкоцитах и эпителиальных клетках, интерфероны-бета — IFN $\beta$  — синтезируются в основном в фибробластах, а интерферон-гамма (IFN $\gamma$ ), или «иммунный», образуется преимущественно специфически стимулированными Т-лимфоцитами.

Взаимодействие ИНФ с клетками начинается со связывания интерферона со специфическими интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток. Установлено, что разные клетки чувствительны к интерферонам различных типов. IFN $\alpha$  и  $\beta$  на поверхности клеток имеют общий рецептор, IFN $\gamma$  — отдельный. Попадая внутрь клетки, IFN активирует гены, кодирующие эффекторные белки, которые ответственны за противовирусный эффект [15].

IFN являются важными медиаторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов [1]. Так, интерферон-альфа (IFN $\alpha$ ) стимулирует функцию нормальных киллеров, обладающих неспецифической цитотоксичностью к зараженным вирусом клеткам.

Кроме этого, он стимулирует функции фагоцитоза и усиливает экспрессию HLA антигенов, чем способствует запуску специфических факторов защиты, в частности цитотоксических Т-лимфоцитов [12].

Эффективность защиты клетки зависит от концентрации интерферонов и множественности заражения — при высокой множественности защитное действие интерферонов преодолевается. При этом в организме могут быть созданы условия, при которых интерфероны защищают клетки от цитопатического действия вирусов, но не ликвидируют инфекцию полностью [16].

Многочисленные биологические эффекты интерферонов могут быть объединены в три группы: противовирусное действие, иммуномодуляция и антипролиферативные эффекты. Экспериментальные работы показали, что система IFN участвует в обеспечении постоянства внутренней среды организма — гомеостаза [14].

При обследовании здоровых людей в сыворотке крови определяются очень низкие количества циркулирующего IFN при высокой способности лейкоцитов продуцировать IFN *in vitro*. При патологических состояниях изменяется соотношение циркулирующего и индуцированного IFN, а также способность лейкоцитов периферической крови продуцировать IFN. Анализируя изменения в интерфероновом статусе на примере вирусных инфекций следует отметить, что состояние системы IFN изменяется в течение заболевания и отражает динамику развития иммунопатологического процесса. Острая вирусная инфекция сопровождается повышением содержания общего сывороточного IFN на фоне снижающейся способности лейкоцитов к продукции разных типов IFN, что отражает нормальную реакцию организма на вирусную активность. В случае выраженной депрессии активности IFN — и иммунной систем (рецидив хронической инфекции, активная репродукция вируса) можно выявить углубление дисбаланса систем IFN: существенное снижение или повышение сывороточного IFN может сочетаться с резким понижением индуцированной продукции лейкоцитами IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  до 5–10% от уровня нормы [4]. Таким образом, уровень сывороточного IFN, а также способность лейкоцитов синтезировать IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  в ответ на вирус-индуктор отражают резервные возможности иммунной системы [13].

**Цель работы:** определить изменения в системе интерферонов и установить частоту встречаемости активных герпесвирусных инфекций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, выявить их влияние на активность заболевания.

## Материалы и методы исследования

На базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД РАМН (директор — академик РАМН, профессор А. А. Баранов) было обследовано 43 ребенка с воспалительными заболеваниями ки-

щечника в возрасте от 1,5 до 18 лет (средний возраст  $12,3 \pm 0,8$  лет). Среди них 22 пациента с болезнью Крона в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст  $13,7 \pm 0,7$  лет) и 21 ребенок с язвенным колитом в возрасте от 1,5 до 17 лет (средний возраст  $10,4 \pm 1,4$  лет). Диагностика ВЗК проводилась на основании клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических методов исследования.

Активность ВЗК, кроме клинико-эндоскопических проявлений заболевания, оценивалась по показателям общего белка,  $\gamma$ -глобулинов, иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови. В связи с разницей в различные возрастные периоды показателей уровня иммуноглобулинов G, A, M был произведен их пересчет в проценты от возрастной нормы, а показатели уровня СРБ — в проценты от максимально допустимой нормы.

Всем детям проведено серологическое исследование крови методом ИФА на антитела к вирусам простого герпеса 1—2 типов (HSV1—2), Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусу (CMV), герпеса зостер (VZV). Всем пациентам проводилось определение специфических ДНК HSV1—2, HHV6, CMV и EBV в клетках крови и/или биоптатах кишечника методом ПЦР. Исследование проводилось в лаборатории клинико-вирусологической диагностики гепатитов и СПИД ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России.

Хроническая активная EBV инфекция устанавливалась на основании выявления антинуклеарных антител к EBV (IgG-NA1-EBV) в количестве, превышающем допустимые показатели в 4 и более раз, а также наличия IgM-VCA-EBV и/или IgG-EA-EBV и определения ДНК EBV в клетках крови и/или биоптатах слизистой оболочки кишечника в концентрации от 1000 копий/мл.

Хроническая активная CMV инфекция устанавливалась на основании выявления специфических антител класса IgG в титре не менее 1 : 3200 (т. е. в 4 раза превышающем допустимую норму) и/или IgM и обнаружении ДНК CMV в клетках крови и/или биоптатах слизистой оболочки кишечника в концентрации от 1000 копий/мл.

Хроническая активная инфекция HSV1—2 устанавливалась на основании выявления специфических антител класса IgG в титре не менее 1 : 3200 (т. е. в 4 раза превышающем допустимую норму) и/или IgM-антител и обнаружении ДНК HSV1—2 в клетках крови и/или биоптатах слизистой оболочки кишечника в концентрации от 1000 копий/мл.

Активная инфекция HHV6 устанавливалась на основании выявления ДНК этого вируса в клетках крови и/или биоптатах слизистой оболочки кишечника в концентрации от 1000 копий/мл.

25 детям с воспалительными заболеваниями кишечника (13 детей с БК и 12 — с ЯК) проведено определение показателей системы интерферонов (IFN). Исследование проводилось в лаборатории интерферонов ФГБУ «Науч-

но-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи». Проводилось исследование уровня IFN в плазме крови и индуцированную продукцию клетками крови IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ . Исследование проводили по методу Соловьева и Бектирова (1981 г.). Индуктор IFN $\alpha$  — вирус болезни Ньюкасла, а для индукции IFN $\gamma$  использовали фитогемагглютинин Р (фирмы Difco, USA). Титрование IFN проводили на монослойной культуре диплоидных фибробластов эмбриона человека против вируса энцефаломиокардита мышей. За единицу активности интерферона принимали последнее его разведение, при котором наблюдается 50% защиты монослоя клеток от цитопатического действия вируса. Нормальными считались показатели сывороточного интерферона  $1,25 \pm 0,25$  ед/мл с учетом всех интерферонположительных и интерферонотрицательных сывороток и для подгруппы интерферонположительных сывороток  $4,0 \pm 2,2$  (от 0 до 4—6 ед/мл, при этом нулевые значения выявлены у 75%). Показатели индуцированного синтеза IFN $\alpha$  в группе условно здоровых составили  $323,0 \pm 7,6$  ед/мл, а по IFN $\gamma$  —  $32,3 \pm 0,759$  ед/мл, полученные при исследовании крови условно здоровых лиц (контрольная группа  $n = 80$ ).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических методов при помощи пакета прикладных программ «БИОСТАТИСТИКА», а также статистической программой для Windows (StatSoft Inc.). Анализ полученных данных включал расчет: при анализе количественных исследований — средней арифметической вариационного ряда ( $M$ ) и ошибки средней арифметической ( $m$ ). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых группах при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Средний уровень сывороточного IFN у детей с воспалительными заболеваниями кишечника был повышенным и составил  $14,4 \pm 3,7$  ед/мл, что значительно ( $p < 0,001$ ) превышало показатели в контрольной группе (табл. 1). Его повышение отмечалось у 17 из 25 обследованных детей (68,0%). При этом общий средний уровень сывороточного интерферона у детей с болезнью Крона был  $9,2 \pm 2,8$  ед/мл, а у детей с язвенным колитом —  $20,0 \pm 7,1$  ед/мл, что в обоих случаях достоверно превышало показатели в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). У 7 детей (28,0%) с воспалительными заболеваниями кишечника сывороточный IFN был повышен до 8 ед/мл, у 5 (20%) — до 16 ед/мл, у 3 (12,0%) — до 32 ед/мл, у 2 детей (8%) — до 64 ед/мл.

Средний уровень индуцированного синтеза IFN $\alpha$  у детей с воспалительными заболеваниями кишечника был значительно ниже ( $p < 0,001$ ), чем у условно здоровых детей и составил  $228,8 \pm 18,8$  ед/мл. У пациентов с БК уровень IFN $\alpha$  был  $246,2 \pm 23,7$  ед/мл, а у пациентов с ЯК уровень IFN $\alpha$  был  $210,0 \pm 30,6$  ед/мл, что с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) отличалось от пока-

**Таблица 1.** Показатели системы интерферонов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Формы заболеваний	IFN сывороточный общий (ед/мл)	IFN $\alpha$ (ед/мл)	IFN $\gamma$ (ед/мл)
Условно здоровые дети (n = 80)	1,25 ± 0,25	323,0 ± 7,6	32,3 ± 0,759
Воспалительные заболевания кишечника (n = 25)	14,4 ± 3,7*	228,8 ± 18,8*	14,2 ± 1,6*
Болезнь Крона (n = 13)	9,2 ± 2,8*	246,2 ± 23,7*	15,7 ± 2,3*
Язвенный колит (n = 12)	20,0 ± 7,1*	210,0 ± 30,6*	12,5 ± 2,2*

\* —  $p < 0,001$  в сравнении с показателями условно здоровых лиц

зателей контрольной группы. Его снижение отмечалось у 13 из 25 обследованных детей (52,0%). При этом у 10 пациентов (40,0%) IFN $\alpha$  был снижен до 160 ед/мл, а у 3 (12,0%) — до 80 ед/мл.

Средний уровень индуцированного синтеза IFN $\gamma$  у детей с воспалительными заболеваниями кишечника также был значительно ниже, чем у условно здоровых детей ( $p < 0,001$ ) и составил 14,2 ± 1,6 ед/мл. У пациентов с БК уровень IFN $\gamma$  был 15,7 ± 2,3 ед/мл, а у детей с ЯК уровень IFN $\gamma$  был 12,5 ± 2,2 ед/мл, что свидетельствует о его значительном снижении ( $p < 0,001$ ) как у детей с БК, так и у детей с ЯК. Снижение уровня индуцированного синтеза IFN $\gamma$  отмечалось у 22 из 25 обследованных детей (88,0%). При этом у 10 пациентов (40,0%) IFN $\gamma$  был снижен до 16 ед/мл, а у 12 (48,0%) — до 8 ед/мл и ниже.

Одновременное снижение уровня IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  выявлено у 13 (52%) из 25 обследованных больных: у 6 детей с БК и 7 детей с ЯК.

Оценивая результаты исследования, мы учитывали, что в состав терапии воспалительных заболеваний кишечника включались иммуносупрессивные препараты, такие как глюкокортикостероиды, азатиоприн, ремикейд. Статистически значимых различий показателей сыворо-

точного IFN, индуцированного синтеза IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  у детей, получающих иммуносупрессивную терапию и не получавших ее, не отмечалось (уровень сывороточного ИФН был 12,0 ± 5,3 против 16,9 ± 7,9 ед/мл; уровень IFN $\alpha$  был 253,3 ± 25,0 против 217,8 ± 34,6 ед/мл; уровень IFN $\gamma$  был 16,0 ± 2,5 против 13,3 ± 2,8 ед/мл).

Из полученных данных следует, что у 68% обследованных детей с ВЗК имеет место повышение сывороточного интерферона. Учитывая, что повышением содержания общего сывороточного IFN сопровождаются острые вирусные инфекции, рецидивы хронических инфекций, активная репродукция вирусов, а также выраженная депрессия иммунной системы, можно предположить, что у наблюдаемых детей имеет место активность воспалительного процесса, вероятно, ассоциирующаяся с наличием вирусной инфекции, сопровождающейся репликацией вирусов, и, возможно угнетение различных звеньев иммунитета.

Уровень индуцированного синтеза лейкоцитами IFN $\alpha$  был снижен у 52,0% наблюдаемых детей с ВЗК. Учитывая, что IFN $\alpha$  стимулирует функцию нормальных киллеров, обладающих неспецифической цитотоксичностью к зараженным вирусом клеткам, стимулирует функции фагоцитоза, можно предположить, что у на-

### ООО «ФЕРОН» — производитель препаратов <sup>TM</sup> ВИФЕРОН<sup>®</sup> подтвердил соответствие производимой продукции международным стандартам.

Компания «ФЕРОН» в числе первых в стране получила заключение о соответствии производства стандартам GMP по всем формам выпуска препарата: суппозитории, гель, мазь (Заключение Минпромторга России GMP-0017).

С 1 января 2014 года в России начали действовать Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP/ Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика), которые были разработаны для российской фармацевтической отрасли в соответствии с международными требованиями. Соответствие системе международных стандартов GMP является гарантией качества лекарственного средства для пациента и врача. Для того чтобы получить заключение о соответствии фармпроизводители должны подтвердить, что контроль за соблюдением всех норм, технологий и стандартов ведется на каждом из этапов производственного процесса. Только в этом случае, согласно международным требованиям, можно гарантировать качество продукции.

#### Дополнительная информация:

Компания «ФЕРОН» была основана в 1998 году ведущими отечественными специалистами в области биологии и фармацевтической технологии. ВИФЕРОН<sup>®</sup>: — Противовирусный иммуномодулирующий препарат, включающий в свой состав рекомбинантный интерферон альфа – 2b и комплекс антиоксидантов. Выпускается в форме суппозиториев различной дозировки, мази и геля. Препарат широко применяется в педиатрической практике, в неонатологии, гинекологии, в том числе для лечения беременных женщин с 14 недели гестации, а также в дерматологии, урологии, терапии и инфектологии.

За более чем 17 летний опыт работы, компанией накоплен огромный опыт применения препаратов ВИФЕРОН<sup>®</sup>: при лечении широкого спектра заболеваний (ОРВИ и гриппа, герпесвирусной и урогенитальной инфекции, вирусных гепатитов В, С и D), подтвержденный многочисленными исследованиями, проведенными в ведущих клиниках России.

блюдаемых детей имеет место снижение индуцированного синтеза IFN $\alpha$ , а вирус-ассоциированное поражение эпителиальных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта связано с имеющейся депрессией иммунной системы.

Снижение уровня индуцированного синтеза IFN $\gamma$  у детей с ВЗК достоверно отмечалось у 88% обследованных пациентов. Значение IFN $\gamma$  при ВЗК остается недостаточно изученным. Учитывая, что IFN $\gamma$  образуется специфически стимулированными Т-лимфоцитами и является провоспалительным цитокином, активирующим моноцитарно-макрофагальную систему, фибробласты, Т- и В-лимфоциты, можно предположить, что у наблюдаемых детей имеет место значительное угнетение клеточного звена иммунитета, обусловленное поражением иммунокомпетентных клеток и их предшественников вирусами и/или хронической интоксикацией.

Отсутствие статистически значимых различий в уровне индуцированного синтеза IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  в зависимости от проводимой терапии, в том числе с использованием иммуносупрессоров, может свидетельствовать о том, что угнетение иммунологической реактивности обусловлено не введением препаратов, а связано с иммунодефицитным состоянием, вызванным иммунотропными вирусами и/или, возможно, генетическими особенностями реагирования на контакт с вирусными инфекциями.

Таким образом, изменения продукции интерферонов у детей с ВЗК связаны с повышением уровня сывороточного интерферона и снижением индуцированного синтеза клетками крови IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$ , что может свидетельствовать о влиянии вирусных инфекций на течение этих забо-

леванний у детей, вызывая значительный дисбаланс различных звеньев иммунитета, усиление вторичных иммунодефицитов и развития новых хронических инфекционных заболеваний микробной и вирусной этиологии.

Активные герпесвирусные инфекции у детей с ВЗК встречались в 88,4% случаев (у 38 из 43 обследованных детей): у 19 из 22 (86,4%) детей с болезнью Крона и у 19 из 21 (90,5%) — с язвенным колитом (рис. 1).

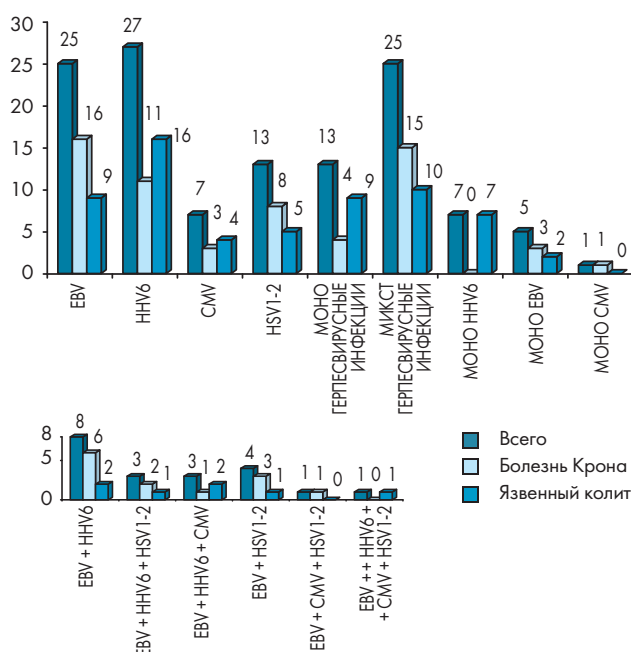
Наиболее часто выявлялись вирус герпеса 6 типа (HHV6) — у 27 из 43 (62,8%) пациентов (у 11 из 22—50,0% — с болезнью Крона и у 16 из 21—76,2% — с язвенным колитом): 7 случаев как моно-инфекция и 20 — в составе микст-герпесвирусных инфекций, и вирус Эпштейна-Барр (EBV) — у 25 из 43 (58,1%) обследованных детей (у 16 из 22—72,7% — детей с болезнью Крона и у 9 из 21—42,9% — детей с язвенным колитом): 5 случаев как моно-инфекция и 20 — в составе микст-герпесвирусных инфекций. Активная инфекция HSV1—2 обнаруживалась в составе микст-герпесвирусных инфекций у 30,2% пациентов (13 из 43 больных). Активная CMV инфекция выявлялась в 16,3% случаев (7 из 43 больных): 1 случай как моно-инфекция и 6 — в составе микст-герпесвирусных инфекций.

У 13 из 43 детей (30,2% случаев) определялись моногерпесвирусные инфекции (4 из 22—18,2% — случаев при болезни Крона и 9 из 21—42,9% — случаев при язвенном колите), в структуре которых выделялись: HHV6—7 случаев (53,8%) из 13 (все дети с язвенным колитом) и EBV — 5 случаев из 13 (38,5%) — 3 пациента с болезнью Крона и 2 — с язвенным колитом. У одного пациента, страдающего болезнью Крона, определялась активная моноинфекция CMV.

Активные микстгерпесвирусные инфекции определялись у 25 из 43 (58,1%) обследованных детей с ВЗК: в 68,2% случаев при болезни Крона и в 47,6% — при язвенном колите.

В структуре микст-герпесвирусных инфекций наиболее часто выявлялась комбинация HHV6 + EBV (8 случаев из 25—58,1%): 6 из 15 (40,0%) при болезни Крона и 2 из 10 (20,0%) при язвенном колите. Второе ранговое место по частоте встречаемости занимает комбинация EBV + HSV1—2 (4 случая из 25—16,0%): 3 из 15 (20,0%) при болезни Крона и 1 из 10 (10,0%) при язвенном колите.

У детей с ВЗК, не имеющих активных герпесвирусных инфекций, уровень сывороточного IFN был несколько ниже, чем у пациентов с активными герпесвирусными инфекциями и составил  $8,0 \pm 0,3$  ед/мл. Индуцированный синтез IFN $\alpha$  у всех детей, не имеющих активных герпесвирусных инфекций, сниженным не был, составлял 320,0 ед/мл, в отличие от сниженных показателей у пациентов с активными герпесвирусными инфекциями ( $p < 0,05$ ). Индуцированный синтез IFN $\gamma$  у детей с ВЗК, не имеющих активных хронических герпесвирусных инфекций, был значительно выше, чем у пациентов с активными герпесвирусными инфекциями, и составил  $22,4 \pm 4,1$  ед/мл



**Рисунок 1.** Частота выявления активных герпесвирусных инфекций при воспалительных заболеваниях кишечника у детей (в абсолютных числах)

**Таблица 2.** Показатели активности при воспалительных заболеваниях кишечника у детей в зависимости от присутствия различных хронических активных герпесвирусных инфекций

Наличие или отсутствие активных герпесвирусных инфекций	Показатели активности									
	Общий белок	γ-глобулины	IgG	IgA	IgM	Фибриноген	РФМК	СРБ	ЦИК	
		%	% от возрастной нормы			г/л	мкг/мл	% от верхней границы нормы	мВ	
Активная EBV (n = 25/18)	+	74,1±1,8	24,1±0,9	111,5±7,4	178,7±17,0*	123,4±12,2	5,4±0,6	118,3±13,7*	298,7±31,2***	1030,7±58,7*
	-	72,2±1,4	20,7±2,6	109,2±7,0	114,6±10,2	139,7±13,0	4,5±0,4	79,4±7,4	89,2±8,9	864,3±47,1
Активная CMV (n = 7/36)	+	71,9±4,2	23,8±1,8	126,2±8,9*	176,7±12,2**	176,7±12,2**	7,2±0,5***	162,5±11,7**	333,6±68,8**	1179,8±114,2**
	-	73,5±1,0	21,9±1,8	106,6±3,9	134,5±11,2	120,9±8,8	4,4±0,2	82,9±12,4	122,6±31,4	893,7±35,1
Активная HHV6 (n = 27/16)	+	73,8±1,6	24,3±1,4	112,1±6,8	152,1±14,1	140,6±11,0	5,7±0,6	115,0±16,8*	242,4±32,5**	968,9±89,6
	-	72,5±1,6	21,3±1,8	104,9±16,2	134,7±28,1	120,2±29,1	4,4±0,7	64,2±15,7	116,8±17,3	829,4±130,8
Активная HSV1-2 (n = 13/30)	+	76,6±6,5	30,8±2,4*	118,8±10,0	165,2±16,4	143,6±15,4	6,8±0,7**	142,5±14,2**	263,3±21,9*	805,8±89,6
	-	72,4±0,9	22,1±2,1	114,0±6,4	129,4±12,2	142,4±11,2	4,7±0,4	88,8±11,4	132,4±36,1	993,2±81,3

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  при сравнении с показателями детей, не имеющих данной инфекции

( $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о том, что активные хронические герпесвирусные инфекции вызывают дисбаланс системы интерферонов у детей с ВЗК.

Показатели активности воспалительного процесса в зависимости от присутствия хронических активных герпесвирусных инфекций у детей с ВЗК представлены в таблице 2.

Из представленных данных следует, что показатели общего белка статистически значимых различий в сравниваемых группах пациентов не имели. Уровень γ-глобулинов был выше у детей, имеющих активные инфекции HSV1-2, чем у больных, не имеющих этих инфекций. Уровень IgG был значительно выше у пациентов с активной CMV инфекцией, IgA – у больных с активной EBV инфекцией, IgM – у детей с CMV инфекцией.

Показатели уровня фибриногена, РФМК, СРБ и ЦИК наиболее высокими были у пациентов с активной CMV инфекцией. Значительно выше были показатели фибриногена у детей с активными HSV1-2 инфекциями, чем у пациентов, не имеющих данных инфекций. Уровень РФМК был также выше у детей с активными инфекциями EBV, HHV6 и HSV1-2, чем у больных, не имеющих этих инфекций. Уровень СРБ, и ЦИК также значительно выше был у детей с активными EBV, HHV6 и HSV1-2 инфекциями, чем у пациентов, не имеющих этих инфекций.

### Выводы

1. Показана высокая частота встречаемости хронических активных герпесвирусных инфекций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, сопровождающихся выраженным дисбалансом системы интерферонов.

2. Установлены достоверно более высокие лабораторные показатели активности процесса при наличии

герпесвирусных инфекций, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области.

### Литература/References:

- Himmler A., Hauptmann R., Adolf G.R., Swetly P. Structure and expression in Escherichia coli of canine interferon alpha gene // J. Interferon Res. — 1987. — V. 7. — P. 173–178.
- Kirchner H., Jacobson H. Interferone: Hormone der körpereigenen Abwehr und Medikamente. — 1988. — 198 s.
- Myren Y. Inflammatory bowel disease. Oxford University Press. — 1993. — P.17–42.
- Рачкова Н.С., Хавкин А.И. Воспалительные заболевания кишечника. Проблемы Дифференциальной диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14. — № 3. — С. 154–157.  
Rachkova N.S., Khavkin A.I. [Inflammatory bowel disease. Problems of differential diagnosis and treatment] // Russian Journal of Medicine. — 2006 — V. 14. — № 3. — 154–157 s. (In Russ).
- Kim C.H., Bahng S., Kang K.J., Ku B.H., Jo Y.C., Kim J.Y., Chang D.K., Son H.J., Rhee P.L., Kim J.J., Rhee J.C., Kim Y.H. Cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease: a single center study // Scand J Gastroenterol. — 2010. — V. 45 (11). — P. 1295–301.
- Lawlor G., Moss A. Cytomegalovirus in Inflammatory Bowel Disease: Pathogen or Innocent Bystander? // Inflammatory Bowel Diseases. — V. 16. — Issue 9. — P. 1620–1627.
- Roblin X., Pillet S., Oussalah A., Berthelot P., Del Tedesco E., Phelip J.M., Chambonnière M.L., Garraud O., Peyrin-Biroulet L., Pozzetto B. Cytomegalovirus Load in Inflamed Intestinal Tissue Is Predictive of Resistance to Immunosuppressive Therapy in Ulcerative Colitis // The American Journal of Gastroenterology. — 2011. — 106 (11) : 2001–8.
- Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П., Астахова Н.И., Мурашкин В.Ю., Гаранжа Т.А. Заболевания верхних отделов органов пищеварения у детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией // Российский педиатрический журнал. — 2004. — № 6. — С. 51–53.  
Volynets G.V., Khavkin A.I., Filatov F.P., Astakhov N.I., Murashkin V.Y., Garanzha T.A. Diseases of the upper digestive system in chil-

- dren with chronic Epstein-Barr virus infection [Infectious diseases and viral hepatitis] // М.: Russian Journal of Pediatrics. — 2004. — № 6. — 51–53 s. (In Russ).
9. Плахута Т.Г., Ларина Л.Е., Тихоненко Т.А., Сосков Г.И. Инфекционная природа лимфоаденопатий у детей // Тез. докл. III конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет». — Москва. — 2004. — С. 189.  
Plakhuta T.G., Larina L.E., Tihonenko T.A., Soscov G.I. Infectious nature of lymphadenopathy in children // Proc. Dokl. III Congress of Pediatric infectious disease Russia [Actual issues of infectious diseases in children. Infection and Immunity]. — М.: Medicine. — 2004. — 189 s. (In Russ).
  10. Ройзман Б., Баттерсон У. Герпесвирусы и их репликации // Вирусология: Пер. с англ. / Под ред. Б. Филдса, Д. М. Найпа. — М.: Мир. — 1989. — Т. 3. — С. 186–227.  
Roizman B., Batterson W. [Herpesviruses and their replication] // Virology: Per. with Eng. / Ed. B. Fields, D. M. Naypa. — М.: Mir. — 1989 — V. 3. — 186–227 s. (In Russ).
  11. Гвидо Адлер. Болезнь Крона и язвенный колит М.: ГЭОТАР-МЕД. — 2001. — 527 с.  
Guido Adler. [Crohn's disease and ulcerative colitis]. — М.: Geotar Meditsina. — 2001. — 527 s. (In Russ).
  12. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные заболевания человека (этиология, патогенез, принципы диагностики и этиопатогенетической терапии) // Перинатология сегодня. — 1997. — № 3. — С. 5–9.  
Khakhalin L.N. [Herpesvirus human disease (etiology, pathogenesis, diagnosis and principles of etiopathogenic therapy)] // Perinatology Today. М.: 1997. — № 3. — 5–9 s. (In Russ).
  13. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина. — 1996. — 240 с.  
Ershov F.I. [Interferon system in health and disease]. — М.: Medicine. — 1996. — 240 s. (In Russ).
  14. Соловьев В.Д., Бектимиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. / М.: 1981. — С. 178–201.  
Soloviev V.D., Bektimirov T.A. [Interferons in the theory and practice of medicine] // М.: 1981. — 178–201 s. (In Russ).
  15. Хесин Я.Е., Наровлянский А.Н., Амченкова А.М. Клеточные рецепторы для интерферонов / Система интерферона в норме и при патологии. — Москва. — 1996. — С. 39–52.  
Hesin Y.E., Narovlyansky A.N., Amchenkova A.M. Cellular receptors for interferon [Interferon system in health and disease]. — М.: 1996. — 39–52 s. (In Russ).
  16. Simmons P., Kaushansky K., Storb B.T. Mechanisms of cytomegalovirus-mediated myelosuppression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1990. — V. 87. — P. 1386.
  17. Исаков В.А., Рыбалкин С.В., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция. Рекомендации для врачей / СПб. — 2006. — 96 с.  
Isakov V.A., Ribalkin S.V., Romantsov M.G. [Herpesvirus infections. Recommendations for Physicians].- SPb. — 2006. — 96 s. (In Russ).

## Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией

Л. Г. ГОРЯЧЕВА, И. В. ШИЛОВА, С. М. ХАРИТ

ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

В статье представлены результаты наблюдения детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией и особенности течения у них первично-хронического гепатита В.

**Ключевые слова:** дети, вакцинация, HBV-инфекция

### The Course of Chronic Hepatitis B in Infants Born to Mothers with HBV-infection

L. G. Goriacheva, I. V. Shilova, S. M. Kharit

Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Children's Infections of Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg

The article presents the result of observation of children born to mothers with HBV infection and peculiarities of primary chronic hepatitis B in the dynamics.

**Keywords:** children, vaccination, HBV-infection

**Контактная информация:** Шилова Ирина Васильевна — к. м. н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; 8 (812) 234-34-16, e-mail: babuin2004@list.ru  
Shilova Irina — PhD, researcher of the Department of viral hepatitis and liver diseases of Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Children's Infections of Federal Medical Biological Agency of Russia; Professor Popov Str., 9, St. Petersburg, 197022, Russia

УДК 616.34-022:578.891

Проблема вирусного гепатита В (ВГВ) остается актуальной во всем мире. В настоящее время около 2 млрд человек инфицировано вирусом ГВ, более 360 млн человек являются больными хроническим гепатитом В (ХГВ), и ежегодно около 600 тысяч умирают от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), развитие которых связано с НВ-вирусом [1]. В последние годы отмечается неуклонное снижение частоты острых форм ГВ (с 43,8 на 100 тыс. населения в 1999 г. до 1,33 на 100 тыс. населения в 2013 г.), однако в России остаются высокими частота заболеваемости ХГВ и частота носитель-

ства НВsAg, в том числе и среди женщин детородного возраста [2, 3]. Следовательно, сохраняется риск заражения детей за счет реализации естественных путей передачи инфекции (перинатального и гемоконтактного). Высокая инфицированность вирусом ГВ сохраняется в семьях, где есть больные хроническими формами и здесь нередко формируются мощные, длительно неугасающие очаги инфекции с медленно развивающимся эпидемическим процессом, в который вовлекаются новые поколения. Сегодня в С-Петербурге у детей с выявленным ГВ источником их инфицирования в 75% случаев оказывается