

А.Е. Лаврова, А.Н. Воеводина, Е.Ю. Пашкина, Н.И. Толкачева

АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ*

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ

A.E. Lavrova, A.N. Voevodina, E.Y. Pashkina, N.I. Tolkacheva

AUTOIMMUNE DISORDERS IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C: ETIOPATHOGENETIC ASPECTS

Volga Federal Medical Research Center, Nizhny Novgorod, Russia

Хронический гепатит С (ХГС) представляет важную медико-социальную проблему, что связано с распространенностью инфекции и ростом ее хронических форм. Взаимодействие HCV с организмом хозяина не ограничивается лишь ответом на вирус, приводит к развитию аутоиммунных реакций. Нет единого мнения о роли органоспецифических и неорганоспецифических аутоантител как до, так и в исходе противовирусной терапии (ПВТ), особенно среди детского населения. Цель исследования: определить этиопатогенетические особенности аутоиммунных нарушений и их роль в начале и в исходе ПВТ у детей с перинатальным ХГС. В клинике ФГБУ «ПФМИЦ» МЗ России обследованы 50 детей в возрасте 3–6 лет с перинатальным ХГС. Исследование было неконтролируемое, проспективное когортное. Все дети получали ПВТ. Контрольные обследования проводили до начала терапии, на 12-й, 24-й, 48-й (только I генотип) неделе. Критерием исключения из исследования было наличие РНК HCV на 24-й, 48-й неделе. В исследование были включены 50 детей, завершили 30 человек. Определено, что у детей с ХГС отмечалось повышение содержания аутоантител в сыворотке крови в 22–52% случаев. На фоне ПВТ не были установлены существенные изменения в данных показателях и их вклад в формирование вирусологического ответа. Определена взаимосвязь между уровнем аутоантител и возрастными особенностями организма-хозяина и возбудителя, с детекцией ДНК герпес-вирусов в сыворотке крови, с уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Учет нежелательных явлений в данном исследовании не проводился. Для принятия решения о проведении ПВТ детям дошкольного возраста с перинатальным ХГС необходимы комплексная оценка маркеров аутоиммунного воспаления и детекция герпес-вирусов в организме. Изолированное повышение аутоантител не может быть расценено как противопоказание к проведению, прерыванию ПВТ.

Ключевые слова: дети, хронический гепатит С, аутоиммунные заболевания, герпес-вирусы, противовирусная терапия.

Chronic hepatitis C virus (HCV) is an important medical and social problem, associated with infection prevalence and its chronic forms growth. HCV interaction with the host is not limited by response to

*Работа выполнена в соответствии с Государственным заданием ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ на 2015–2017 гг., Раздел 2 «Проведение прикладных научных исследований, в том числе проведение клинических и доклинических исследований», пункт 9 – «Изучение иммунологических, метаболических, структурно-клеточных изменений, протеомных карт с целью определения молекулярно-генетических предикторов течения болезни и разработки терапевтических алгоритмов у детей с аутоиммунными заболеваниями».

Контактная информация:

Лаврова Алла Евгеньевна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ» ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ
Адрес: Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
Тел.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Статья поступила 5.10.15, принята к печати 19.10.15.

Contact Information:

Lavrova Alla Evgenievna – Ph.D., chief researcher at «Clinical Gastroenterology and metabolic disorders» Department, Volga Federal Medical Research Center
Address: Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Semashko str., 22
Tel.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Received on Oct. 5, 2015, submitted for publication on Oct. 19, 2015.

the virus, but also leads to autoimmune reactions development. There is no consensus about the role of organ and organ-specific autoantibodies, both before and after antiviral therapy (AVT), especially among children. Objective of the research – to determine etiopathogenetical features of autoimmune disorders and their role at the beginning and end of AVT in children with perinatal HCV. 50 children aged 3–6 years with perinatal HCV were examined in Volga Federal Medical Research Center. The study was uncontrolled, prospective, cohort. All children received AVT. Control examinations were performed before treatment, at 12th, 24th, 48th (only I genotype) week. The study included 50 children, completed it 30. It was determined that children with HCV in 22–52% of cases had increased content of autoantibodies in serum. There were no significant changes in these indicators and their contribution to virologic response formation after AVT. The study revealed correlation between autoantibodies level and age and sex characteristics of the host and the pathogen, with DNA detection of herpes viruses in blood serum, with level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Adverse events were not studied during this research. Recommendation of AVT to pre-school children with perinatal HCV requires comprehensive assessment of autoimmune inflammation markers and detection of herpes viruses in the body. Isolated autoantibodies increasing can not be considered as contraindication for AVT or its interruption.

Keywords: children, chronic hepatitis C, autoimmune diseases, herpes viruses, antiviral therapy.

Хронический гепатит С (ХГС) представляет важную медико-социальную проблему. Это связано как с распространенностью ХГС в мировой популяции – 170 млн человек инфицированы вирусом гепатита С (HCV), так и ростом хронических форм инфекции. Вышеизложенное способствует тому, что ключевым звеном распространения HCV стали естественные пути передачи – в первую очередь это вертикальный путь передачи, при котором невелика частота передачи вируса (5–9%), но отмечается высокая частота хронизации HCV-инфекции (75–85,7%) [1, 2].

Взаимодействие HCV с организмом хозяина, особенно при его длительной персистенции, не ограничивается лишь ответом на вирус, приводит к развитию аутоиммунных реакций – появлению органоспецифических и неспецифических аутоантител, развитию аутоиммунных заболеваний (криоглобулинемия, лимфопролиферативные заболевания). Данные состояния более характерны для взрослой популяции [3]. До настоящего времени нет единого мнения: «лечить или не лечить пациентов с наличием аутоантител?»

Аутоантитела обнаруживаются в сыворотке крови больных ХГС в 18–91% случаев. Наиболее характерно при ХГС выявление аутоантител: анти-LKM1, AMA-M2, ANA [4]. Так, присутствие LKM-1 антител может приводить к более тяжелому поражению печени при ХГС, но эти изменения отличаются от нарушений при аутоиммунном гепатите [3]. Другими авторами отмечается повышение воспалительной активности в печени на фоне лечения интерфероном LKM-позитивных детей или повышение уровня LKM на фоне терапии [5]. Литературные данные свидетельствуют, что ANA-позитивные пациенты имеют большую активность гепатита, стадию фиброза. Терапия интерфероном и рибавирином данных пациентов, наоборот, считается целесообразной [6]. По другим данным, появление ANA в конце лечения может предсказать неблагоприятные исходы противовирусной терапии (ПВТ) [7].

Установлено, что наличие аутоантител у детей до и на фоне терапии не коррелировало с

вирусной нагрузкой, нежелательными эффектами и аутоиммунным гепатитом [5].

До настоящего времени неясны механизмы развития аутоиммунных реакций у данного контингента больных. Предполагается генетическая или приобретенная предрасположенность, заключающаяся в нарушении регуляции иммунной системы, а также факторы среды. Последние особенно актуальны для детской популяции, поскольку именно в раннем и дошкольном возрасте в силу анатомо-физиологических особенностей иммунной системы (преобладания Th2-ответа) отмечается высокая частота вирусных инфекций, среди которых ведущее место занимают герпес-вирусы [8].

Другим фактором стимуляции аутоиммунных процессов как у взрослых, так и у детей является активация Th1-ответа в результате проводимой интерферонотерапии, в результате воздействия вирусов, приводящих к переключению иммунного ответа на Th1c последующим высвобождением IFN γ [7, 9]. В детской популяции наиболее широко распространены герпес-вирусы: цитомегаловирус (CMV), Эпштейна–Барра вирус (EBV), вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6). Данные вирусы гепатотропны и могут вызывать различные поражения печени – от бессимптомного гепатита до гепатоцеллюлярной карциномы [10, 11].

Среди неорганоспецифических аутоантител также установлена частота антител к тиреопероксидазе (20%), глиадину (5,7%) (как до, так и после ПВТ). При этом данные о взаимосвязи этих антител неоднозначны. Одни исследования свидетельствуют об их взаимосвязи с активностью процесса в печени, стадией фиброза, другие – данной закономерности не находят [4].

Таким образом, до настоящего времени нет единого мнения о роли органоспецифических и неорганоспецифических аутоантител как до, так и в исходе ПВТ, особенно среди детского населения, не разработаны подходы к ПВТ у пациентов с повышенными показателями аутоантител.

Цель исследования: определить этиопатогенетические особенности аутоиммунных наруше-

ний и их роль в начале и исходе ПВТ у детей с перинатальным ХГС.

Материалы и методы исследования

Обследованы 50 детей в возрасте 3–6 лет с ХГС, рожденных от а/НСV-позитивных матерей. Исследование было неконтролируемое, проспективное когортное. Критериями вертикальной передачи НCV были: совпадение генотипа НCV с ранее известным генотипом матери; двукратное выявление НCV РНК в крови [12, 13]. Диагноз ХГС (В18.2) устанавливали в соответствии с Международной классификацией хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). Всем больным проведено стандартизованное обследование.

Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР проводили для определения в крови: РНК НCV («Ампли Сенс-200 НCV-240/440-ВКО», Россия); генотипирования НCV («Ампли Сенс-50-Р», Россия), качественного содержания ДНК CMV, EBV, HHV6 (Ампли СенсCMV/EBV/HHV6-скрин-FL). Количество РНК НCV менее 50 МЕ/мл было ниже предела чувствительности системы и расценено как неопределяемое.

Определяли в крови число Т-хелперов (CD4+, абс.), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+, абс.), естественных киллерных клеток (НК-клетки, CD16+, абс.), В-лимфоцитов (CD19+, абс.), CD3+ (абс.) методом проточной цитофлуометрии на цитометре Becton Diskenson FACSCanoII (Becton Diskenson, USA). Содержание цитокинов (IFN γ , IL4) в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), твердофазным иммуноферментным методом (ИФА).

Определение аутоиммунных компонентов в сыворотке крови проводили методом ИФА: антимитохондриальные – АМА-М2 субтипа (Orgentec, Германия), к микросомам печени и почек 1-го типа – анти-LKM-1, (IMMCO, США). Антиядерные антитела (ANA) выявляли с помощью двух ИФА-систем: ANAscreen к 8 основным разновидностям ядерных антигенов (RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-B, Scl-70, centomerB, Jo-Is).

Результаты иммунологических параметров сравнивали с нормативными показателями, разработанными сотрудниками ФГБУ «ННИИ ДГ» МЗ РФ [14].

Все дети получали комбинированную ПВТ в соответствии с инструкцией, прилагаемой к препарату: 37 человек – интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (3 млн/м² через

день) и рибавирин (15 мг/кг в сутки ежедневно), 13 детей – пегинтерферон альфа-2b (60 мкг/м² 1 раз в 7 дней) и рибавирин (15 мг/кг в сутки ежедневно). Для оценки эффективности ПВТ определяли РНК НCV и вирусологический ответ (табл. 1) [15].

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ.

Применяли современные методы статистического анализа [16], интегрированные в ряде прикладных программ – Statistica 6.0 for Windows XP, Excel for Windows XP. Описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m), медиану (Me), интерквартильный размах (Q25–Q75). Рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена (R), гамма (γ), использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (χ^2 Yates), коэффициент Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, что принято в биологии и медицине.

Результаты и их обсуждение

В клинике ФГБУ «ПФМИЦ» МЗ России обследованы 50 детей с перинатальным ХГС: 21 мальчик и 29 девочек в возрасте 3–6 лет. Все дети получали комбинированную ПВТ. В зависимости от генотипа длительность терапии составила 24 недели (II, III генотип) и 48 недель (I генотип) [15]. Контрольные обследования проводили до начала терапии, на 12-й, 24-й, 48-й (только I генотип) неделе лечения. Критерием исключения из исследования было наличие РНК НCV на 24-й, 48-й неделе ПВТ. За нормальные показатели аутоантител принимали данные условно-здоровых детей аналогичного возраста (15 человек) (табл. 2).

Установлено, что фактически у каждого второго ребенка был I генотип НCV – 52% (26 из 50 детей), 36% обследованных (18 из 50) имели III генотип НCV и лишь 12% (6 из 50) – II генотип НCV. Высокая вирусная нагрузка НCV (более 800 000 МЕ/мл) зарегистрирована в 56% случаев (28 из 50).

В результате проведения комбинированной ПВТ устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 30 из 50 детей (60%), существенно выше этот показатель был у детей, имевших II/III генотипы – 75% из 24 ($p=0,048$), у детей с I генотипом УВО регистрировался лишь у 46% из

Таблица 1

Варианты вирусологического ответа [15]

Ответ	Определение
Ранний вирусологический ответ (РВО)	Неопределяемая РНК НCV или снижение вирусной нагрузки $> 2 \log_{10}$ от начального уровня на 12-й неделе терапии
Непосредственный вирусологический ответ (НВО)	Неопределяемая вирусная нагрузка на момент окончания терапии
Устойчивый вирусологический ответ (УВО)	Неопределяемая вирусная нагрузка через 24 недели после окончания лечения
Нет ответа (НО)	Уровень РНК НCV падает менее чем на $2 \log$ от исходного уровня к 12-й неделе

Таблица 2

Содержание аутоантител в сыворотке крови у детей (M±m)

Аутоантитела	Условно-здоровые дети (n=15)
АМА-М2, МЕ/мл	1,71±0,18
анти LKM-1, ФЕ/мл	8,07±0,80
ANA-коэфф. позитивности	0,31±0,02

26. Достижение УВО напрямую было взаимосвязано с особенностями HCV – II/III генотипом ($\gamma=0,75$; $p=0,0016$).

Определена высокая частота встречаемости ДНК герпес-вирусов в сыворотке крови у детей дошкольного возраста с перинатальным ХГС: ДНК EBV у 28% (14 из 50 детей), ДНК CMV у 32% (16 из 50) и ДНК HHV6 у более чем у половины обследованных – у 56% из 50 детей.

В результате анализа показателей клеточного иммунитета у детей с перинатальным ХГС установлено статистически значимое повышение по сравнению с условно-здоровыми детьми, абсолютного числа Т-хелперов (CD4+) ($p=0,005$), Т-супрессоров (CD8+) ($p=0,005$), а также абсолютного числа CD3+, CD19+ лимфоцитов, содержание CD16+ существенно не отличалось от показателей условно-здоровых детей (табл. 3). При индивидуальном анализе выявлен дисбаланс между CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами. Так, более половины обследованных имели высокие показатели CD4+ (66% из 50), CD8+ (56% из 50) при сравнении с результатами условно-здоровых

детей. Полученные данные были взаимосвязаны с повышением индекса CD4+/CD8+ ($p=0,001$).

Отмечены изменения в цитокиновом профиле у больных с ХГС по сравнению с условно-здоровыми, в виде повышения провоспалительного IFN γ и противовоспалительного IL4 (табл. 4). Отмечено, что уровень IFN γ был обратно взаимосвязан с CD4+ лимфоцитами ($R=-0,5$; $p=0,028$), CD19+ лимфоцитами ($R=-0,5$; $p=0,025$), CD8+ лимфоцитами ($R=-0,49$; $p=0,006$) и напрямую взаимосвязан с CD16+ лимфоцитами ($R=0,48$; $p=0,030$). Концентрация IL4 была лишь обратно коррелировала с CD16+ лимфоцитами ($R=-0,41$; $p=0,037$).

Определяли частоту отклонения (повышения) маркеров аутоиммунного процесса – IgG, содержание гамма-глобулинов, аутоантител в сыворотке крови. Установлено, что 15 из 50 детей (30%) до начала терапии имели повышенный уровень IgG ($Me=15,83$ г/л), однако взаимосвязи с уровнем аутоантител выявлено не было. Ни у одного ребенка не отмечено повышения содержания гамма-глобулинов. Определено, что у детей с ХГС отмечалось повышение содержания аутоантител в сыворотке крови: АМА-М2 у 32% (16 из 50), анти-LKM-1 у 22% (11 из 50 детей), ANA-КП у 52% (26 из 50). При динамическом наблюдении на фоне ПВТ на 12-й и 24-й неделях не были установлены существенные изменения в данных показателях и их вклад в формирование вирусологического ответа.

Определена взаимосвязь между уровнем аутоантител и возрастно-половыми особенностями

Таблица 3

Показатели клеточного иммунитета у детей с ХГС до начала ПВТ

Показатели	Дети с ХГС (n=50)	Условно здоровые дети (n=20)	P
CD3 (абс.)	2,14±0,16	1,92±0,10	
CD19 (абс.)	0,78±0,04	0,56±0,03	0,005
CD4 (абс.)	1,56±0,08	1,16±0,06	0,005
CD8 (абс.)	1,07±0,29	0,75±0,04	0,005
CD16 (абс.)	0,83±0,35	0,51±0,20	
CD4/CD8	2,06±0,09	1,54±0,03	0,001

Таблица 4

Показатели цитокинового профиля у детей с ХГС до начала ПВТ

Показатели	n	M±m	Me	Q 25–75	p
Дети с ХГС					
IFN γ	27	206,33±70,57	84,25	8,71–171,8	0,010
IL4	27	382,05±96,19	91,8	8,71–831	0,008
Условно здоровые дети					
IFN γ	15	29,26±12,22	0	0–80,6	
IL4	15	75,27±26,46	21,5	7,1–134,7	

p – достоверность различий между детьми с ХГС и условно-здоровыми детьми; M±m – среднее и стандартная ошибка среднего; Me – медиана; Q 25–75 – интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей).

ми организма-хозяина и возбудителя. Так, более высокие показатели АМА-М2 чаще регистрировались у мальчиков ($R=0,347$; $p=0,015$) в возрасте 3–4 лет ($R=0,458$; $p=0,001$). В результате корреляционного анализа установлены взаимосвязи только между уровнем АМА-М2 и особенностями вируса HCV – более высокие показатели АМА-М2 были взаимосвязаны с высокой вирусной нагрузкой ($R=0,358$; $p=0,014$).

Определено, что более высокие показатели АМА-М2 существенно чаще были сопряжены с наличием ДНК ВГЧ6 у обследованных детей ($R=0,33$; $p=0,037$), а АНА – с ДНК EBV ($R=0,34$; $p=0,029$). Взаимосвязи между анти-LKM-1 и частотой регистрации ДНК герпес-вирусов в крови выявлено не было.

При анализе взаимосвязей уровня аутоантител и показателей клеточного звена иммунитета у детей с ХГС не было установлено однонаправленных зависимостей. Так, высокое содержание АМА-М2 было сопряжено с более высокими значениями CD16+ лимфоцитов ($\gamma=0,61$, $p=0,001$), CD19+ лимфоцитов ($\gamma=0,67$, $p=0,021$) и низкими показателями CD8+ лимфоцитов ($\gamma=-0,21$, $p=0,048$); высокие показатели АНА сопряжены с низкими величинами CD19+ лимфоцитов ($\gamma=-0,32$, $p=0,031$) и высокими CD3+ лимфоцитами ($\gamma=0,35$, $p=0,038$); анти-LKM-1 – с низкими показателями CD3+ лимфоцитов ($\gamma=-0,51$, $p=0,027$), CD4+ лимфоцитов ($\gamma=-0,31$, $p=0,041$) и высокими значениями CD19+ лимфоцитов ($\gamma=0,47$, $p=0,019$).

В результате исследования цитокинового профиля и показателей аутоантител у наблюдаемых детей определены взаимосвязи только АМА-М2 с противовоспалительным цитокином – IL4 ($R=-0,63$, $p=0,003$) и провоспалительным – IFN γ ($R=0,51$, $p=0,016$).

Учет нежелательных явлений в данном исследовании не проводился.

Таким образом, у детей дошкольного возраста с перинатальным ХГС преобладают клетки с рецепторами Th2-фенотипа, что связано с возрастными особенностями иммунной системы в этот возрастной период и является патогенетическим признаком неадекватности функционирования иммунной системы при HCV-инфекции [3, 6]. Незначительное повышение доли цитотоксических лимфоцитов (CD8+)

может свидетельствовать о недостаточности/истощении Т-клеток при хроническом течении ХГС. Нормальное содержание CD16+ лимфоцитов подтверждает хроническое течение болезни, персистенцию вируса в организме, так как картина острого гепатита коррелирует с активацией NK-клеток. Такая NK-клеточная дисфункция не в состоянии дать правильный IFN-ответ [17]. Это подтверждают и полученные нами данные о прямой взаимосвязи NK-клеток с IFN γ и обратной с IL4.

Определение высокой частоты аутоиммунных компонентов в крови сопряжено с преобладанием Th2-ответа, а при отсутствии других маркеров активации аутоиммунного ответа сочетание с высокой частотой выявления герпес-вирусов у наблюдаемых детей может свидетельствовать в пользу молекулярной мимикрии, когда вырабатываемые на инфекцию защитные антитела перекрестно взаимодействуют и могут индуцировать аутоиммунное повреждение тканей [3, 8, 9]. В процессе проводимой ПВТ не было выявлено повышения частоты встречаемости аутоантител и не было их влияния на исход проводимой терапии.

Заключение

Проведенные ранее исследования неоднозначно свидетельствуют о роли аутоиммунных нарушений при ХГС и при проведении ПВТ и касаются взрослых. В силу анатомо-физиологических особенностей иммунной системы у детей в раннем и дошкольном возрасте отмечается преобладание Th2-ответа, что способствует персистенции и высокой репликации HCV, высокой частоте обнаружения ДНК герпес-вирусов в крови и как исход молекулярной мимикрии может приводить к повышению аутоиммунных компонентов в крови, в отсутствие других маркеров аутоиммунного воспалительного процесса.

Таким образом, для принятия решения о проведении ПВТ детям дошкольного возраста с перинатальным ХГС необходимы комплексная оценка маркеров аутоиммунного воспаления и детекция герпес-вирусов в организме. Изолированное повышение аутоантител не может быть расценено как противопоказание к проведению, прерыванию ПВТ.

Литература

1. Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Луцкий А.А. Иммуногенетические механизмы персистенции вируса гепатита С при передаче от матери к ребенку (обзор зарубежной литературы). Журнал инфектологии. 2012; 4 (3): 16–29.
2. Сенягина Н.Е., Лаврова А.Е., Зорин В.В., Краснов В.В. Факторы риска перинатальной передачи вирусного гепатита С. Медицинский альманах. 2011; 4 (17): 34–36.
3. Николаева Л.И., Оленина Л.В., Колесанова Е.Ф. Иммунитет при разных формах гепатита С. [http // www.hcv.ru/information/inform/immunitet.html](http://www.hcv.ru/information/inform/immunitet.html)
4. Marconcini ML, Fayad L, CaceseShiozawa MB, Dantas-Correa EB, Shiozawa LL, Narciso-Schiavon JL. Autoantibody profile in individuals with chronic hepatitis C. Revista da

- Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2013; 46 (2): 147–153.
5. Molleston JP, Meiman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Lobritto SJ. Auto-antibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013; 56 (3): 304–310.
6. Deng-Ho Yang, Ling-Jun Ho, Jenn-Haung Lai. Useful biomarkers for assessment of hepatitis C virus infection-associated autoimmune disorders. World J. Gastroenterol. 2014; 20 (11): 2962–2970.
7. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic Manifestations and Autoantibodies in Patients with Hepatitis C Virus Infection.

Clinical and Developmental Immunology. 2012; Article ID 871401, 11 pages.

8. Тузанкина И.А., Черешнев В.А., Мальчиков И.А., Истомина Е.Л., Болков М.А. Иммуные механизмы патологии у детей. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2013: 208.

9. Воробьев А.А., Быкова А.С., Караулова А.В. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: Практическая медицина, 2006: 288.

10. Rigopoulou EI, Smyk DS, Matthews CE, Billinis C, Burroughs AK, Lenzi M, Bogdanos DP. Epstein-Barr Virus as a Trigger of Autoimmune Liver Diseases. *Advances in Virology*. 2012; Article ID 987471: 12 pages.

11. Shoman S, Nabil M, Tabl A, Ghanem H, Kafrawy SE. Assessment of immunological changes in Epstein-Barr virus co-infection in Egyptian chronic HCV patients. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2014; 109 (6): 722-727.

12. Wirth S. Current treatment options and response rates

in children with chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18 (2): 99-104.

13. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *JPGN*. 2012; 54: 838-855.

14. Шабунина Е.И., Комарова Л.Г., Коркоташвили Л.В. Справочник по лабораторной диагностике в педиатрии. Н. Новгород: Волго-Вятская акад. гос. службы, 2004: 95.

15. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 23 (2): 41-70.

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002: 312.

17. Ahlenstiel G. The Natural Killer Cell Response to HCV Infection. *Immune Network*. 2013; 13 (5): 168-176.

РЕФЕРАТЫ

ПРОБИОТИКИ ПРИ КОЛИКАХ У ДЕТЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *LACTOBACILLUS REUTERI* DSM 17938

Задача исследования: определить эффективность *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 при лечении колик у детей на грудном вскармливании в сравнении с плацебо. Для этого было проведено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 52 детей, страдающих коликами, распределенных по группам случайным образом. Дети получали *L. reuteri* DSM 17938 (10^8 колониеобразующих единиц) ($n=24$) или плацебо ($n=28$) в течение 21 дня. Наблюдения записывали в структурированный дневник, а матери заполняли опросники, что позволило отследить изменения в симптоматике младенческих колик и выявить побочные эффекты. Результаты исследования показали, что дети, принимающие пробиотики на протяжении всего экспериментального периода (21 день), плакали намного реже младенцев, принимающих плацебо (1719 ± 750 мин [29 ± 13 ч] против 2195 ± 764 мин [37 ± 13 ч];

$p=0,028$) (относительный риск 0,78; 95% ДИ 0,58-0,98). Младенцы, получавшие *L. reuteri* DSM 17938, к концу периода лечения стали значительно спокойнее по сравнению с группой, принимавшей плацебо (медиана 60 мин/день [МКР 64 мин/день] против 102 мин/день [МКР 87 мин/день]; $p=0,045$). На 21-й день большая доля детей, принимавших *L. reuteri* DSM 17938 отреагировала на лечение, общее время плача сократилось на $\geq 50\%$ по сравнению с детьми, получавшими плацебо (17 против 6, $p=0,035$; относительный риск 3,3; 95% ДИ 1,55-7,03). Данное исследование позволяет сделать вывод, что прием *L. reuteri* DSM 17938 значительно снижает симптоматику колик у грудных детей.

Kim Chau, Eddy Lau, Saul Greenberg, Sheila Jacobson, Parvaneh Yazdani-Brojeni, Natasha Verma, Gideon Koren. *The Journal of Pediatrics*. 2015; 166 (1): 74-78.

ДВУНАПРАВЛЕННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПРИВЕРЕДЛИВОСТЬЮ В ЕДЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАПОРАМИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Цель исследования – изучить двунаправленную связь между привередливостью в еде и функциональными запорами у детей. Участниками проспективного когортного исследования стали 4823 детей, наблюдаемых с рождения. При помощи анкетирования оценивали нарушения пищевого поведения у детей с 4 лет. Родители также опрашивались на предмет функциональных запоров у детей в возрасте 2, 3, 4 и 6 лет по критериям ROME II и III. Исследование показало, что привередливость в еде в возрасте 4 лет тесно связана с риском функциональных запоров как у 4-летних (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,2-1,42; $p<0,001$ при увеличении на 1 СО), так и у 6-летних (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,03-1,23; $p<0,05$ при увеличении на 1 СО). Наблюдалась также и обратная связь. Запоры способствовали развитию приверед-

ливости в еде у 4-летних (при запорах в 2 года: ОШ 2,05; 95% ДИ 1,43-2,94; $p<0,001$; при запорах в 3 года: ОШ 1,72; 95% ДИ 1,26-2,35, $p<0,001$). Путевой анализ подтвердил, что связь между привередливостью в еде и функциональными запорами действительно двунаправленна. Исследование показало, что функциональные запоры в 3-летнем возрасте способствуют нарушению пищевого поведения в возрасте 4 лет ($\beta=0,06$; $p<0,001$), что в свою очередь ведет к функциональным запорам в 6-летнем возрасте ($\beta=0,08$; $p<0,001$) независимо друг от друга.

Anne Tharner, Pauline W. Jansen, Jessica C. Kiefte-de Jong, Henriette A. Moll, Albert Hofman, Vincent W.V. Jaddoe, Henning Tiemeier, Oscar H. Franco. *The Journal of Pediatrics*. 2015; 166 (1): 91-96.