

# Рациональная фармакотерапия и коррекция иммунных нарушений у детей с хроническим гепатитом (клинический обзор)

Л. Г. ГОРЯЧЕВА<sup>1</sup>, М. Г. РОМАНЦОВ<sup>2</sup>, С. Г. АГАЕВА<sup>3</sup>, Ю. Н. ЛИНЬКОВ<sup>4</sup>, А. Л. КОВАЛЕНКО<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова

<sup>3</sup> Дагестанская государственная медицинская академия

<sup>4</sup> Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург

## Rational Pharmacotherapy and Correction of Immunity Disorders in Children with Chronic Hepatitis (Clinical Review)

L. G. GORYACHEVA, M. G. ROMANTSOV, S. G. AGAEVA, YU. N. LINKOV, A. L. KOVALENKO

Research Institute of Children Infections, St. Petersburg

I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg

Daghestan State Medical Academy

Scientific and Technological Pharmaceutical Company POLYSAN, St. Petersburg

Представлены данные по эффективности противовирусных препаратов и их влиянию на вирусологические и иммунологические показатели детей, инфицированных HCV и HBV. Наилучший терапевтический эффект при лечении детей с хроническим вирусным гепатитом получен при использовании комбинированной противовирусной терапии разнонаправленного действия. У детей первого года жизни препаратами выбора могут быть виферон или циклоферон, у детей старше 2 лет при хроническом гепатите В — комбинация виферон+циклоферон, а при хроническом гепатите С — комбинация интераль+циклоферон. Применение циклоферона в комбинации с препаратами ИФН- $\alpha$  позволяет сформировать Th1-клеточный иммунный ответ, минимизировать побочные эффекты интерферонов и химиопрепаратов, улучшить их переносимость. Комплексная терапия больных хроническим гепатитом В, на фоне лямблиоза, включающая циклоферон с макмирором, обеспечивает получение стойкого эффекта лечения, снижение рецидивов лямблиоза, минимизирует побочные эффекты специфической терапии. Повторное выявление лямблий на протяжении года наблюдения отмечено лишь у 16,6% детей, получавших циклоферон, тогда как у детей контрольной группы рецидив выявлялся в 40,0% случаев.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит В и С, дети, лечение, цитокины, иммунный ответ, циклоферон, интерфероны, ламивудин, макмирор.

The data on the efficacy of antivirals and their impact on the virologic and immunologic indices in HCV- and HBV-infected children are presented. The best therapeutic effect in the management of children with chronic virus hepatitis was provided by combined antiviral therapy of different action. In the treatment of babies the drugs of choice could be viferon or cycloferon, for the 2-year older children with chronic hepatitis B the combination of viferon + cycloferon should be recommended and for those with chronic hepatitis C the combination of interal + cycloferon could be used. The cycloferon combination with interferons- $\alpha$  makes it possible to generate the Th1 cellular immune response, to minimize the side effects of interferons and chemotherapeutics and to improve their tolerability. The complex therapy of patients with chronic hepatitis B and lambliasis, using cycloferon and macmiror, provided stable effect, less frequent relapses of lambliasis and minimum side effects of the specific therapy. The repeated isolation of lamblia within a 1-year observation period was recorded only in 16.6% of the children treated with cycloferon vs. the control (40.0%).

**Key words:** virus hepatitis B and C, children, therapy, cytokines, immune response, cycloferon, interferons, lamivudin, macmiror.

Вирусные гепатиты, по приносимому ими экономическому ущербу, представляют угрозу для нации, занимая одно из первых мест в структуре инфекционных заболеваний. Особое место занимает гепатит С, его распространённость (200 млн инфицированных в мире, из них 5 млн проживают в России), развитие неблагоприятных ис-

ходов (до 85%), формирование цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (до 20%) и высокая стоимость лечения превратили инфекцию в серьёзную медико-социальную проблему современного здравоохранения [1, 2].

Для педиатров проблема вирусных гепатитов весьма актуальна, поскольку имеет место высокая инфицированность вирусными гепатитами женщин детородного возраста, а значит и возможность передачи инфекции от матери к ребёнку. Частота перинатального инфицирования де-

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 197022 Санкт-Петербург, ул проф. Попова, 9. НИИ детских инфекций

тей от матерей, больных вирусными гепатитами, составляет при HBV-инфекции до 90%, а при хроническом гепатите С — до 29% [3–6].

В основе хронизации инфекционного процесса при поражении печени лежит генетически предопределённый слабый тип иммунного ответа. Высокая частота неблагоприятных исходов при скромных успехах терапии и риске инфицирования окружающих заставляют рассматривать лечение хронических вирусных гепатитов (ХВГ) как наиболее важную социальную и медицинскую проблему. Успешное лечение хронического гепатита без понимания особенностей иммунного реагирования невозможно, поскольку связано с негативным воздействием вируса на иммунную систему и с иммуотропными эффектами интерферонотерапии — одного из компонентов противовирусного лечения. Обоснованность выбора иммуотропных средств, схем назначения и способ введения лекарственных средств сохраняет свою актуальность [1, 5, 7–9].

Лидерами среди препаратов, применяемых при лечении гепатитов, являются интерфероны (ИФН), эффективность которых не превышает 20–40% и зависит от многих факторов: генотипа вируса, уровня вирусной РНК/ДНК, активности воспалительного процесса в печени. Исключение составляет пег-интерферон, эффективность которого выше, но он имеет возрастные ограничения при назначении детям. В ходе лечения больных формируется резистентность к препаратам из-за выработки антител к ИФН, возникают нежелательные реакции гематологического, дерматологического, гастроэнтерологического типов, требующие отмены лекарственных средств. В связи с этим проводится постоянный поиск методов лечения ХВГ, позволяющих минимизировать побочные реакции на терапию [8, 10–17].

Перспективным подходом к лечению детей, больных вирусными гепатитами, является индуцирование синтеза эндогенного интерферона с помощью препаратов, обладающих иммуотропными и противовирусными эффектами, которые относятся к классу индукторов интерферона, характеризующихся известными преимуществами перед препаратами рекомбинантного интерферона [18–21].

Предпосылкой к клиническому применению у детей, больных вирусными гепатитами В и С, представителя класса индукторов интерферона — циклоферона явилась его полифункциональная фармакологическая активность. Противовирусное действие препарата связано с выработкой эндогенного интерферона и прямым воздействием на репликацию вируса (препарат нарушает репликацию вируса, блокирует инкорпорацию вирусных ДНК или РНК в капсиды, увеличивая количество дефектных вирусных частиц и снижая вирус-индуцированный синтез белков в клетках) [22].

В результате биофармацевтических и клинических исследований показано, что циклоферон обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, нормализуя выработку интерферона как при иммунодефицитных, так и при аутоиммунных состояниях. Его иммунорегуляторные свойства опосредуются через активацию  $\alpha$ -интерферона, способствующего восстановлению Т-клеточного звена иммунитета, нормализуя уровни субпопуляций CD3+, CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+ и CD72+ Т-лимфоцитов. Циклоферон корригирует синтез иммуноглобулинов, приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т.е. функционально полноценных антител, способствующих более эффективной терапии. Он усиливает функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, активирует фагоцитоз, повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Препарат является ранним индуктором цитокинов, формируя Th1-клеточный иммунный ответ. Противовоспалительное действие циклоферона обусловлено дозозависимым ингибирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1- $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ ), а также индуцированием мононуклеарами продукции противовоспалительного цитокина (IL-10 и/или TGF- $\beta$ ). Циклоферон восстанавливает клеточную чувствительность к иммунокорректорам (интерферонам, индукторам интерферона и иммуномодуляторам) [5, 19, 23].

Функционирование иммунной системы строится на балансе лимфоцитов и на равноценной продукции соответствующих регуляторных цитокинов. Одним из важных направлений формирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза IFN- $\gamma$ . Продукция IFN- $\gamma$  осуществляется благодаря стимуляции так называемыми IFN- $\gamma$ -индуцирующими цитокинами (IL-12, IL-2 и ФНО- $\alpha$ ), а IL-18, являясь потенциальным индуктором синтеза IFN- $\gamma$ , выступает в роли синергиста IL-12, и оба этих цитокина лидируют в быстрой активации моноцит/макрофагальной системы посредством стимуляции выработки IFN- $\gamma$ , который активно стимулируется под влиянием циклоферона [20]. Ранее [24] показано, что циклоферон существенно влияет на снижение титров HCV, антивирусное действие реализуется через механизм активации цитокинов, подавляемых при вирусном инфицировании, что подтверждено изучением влияния циклоферона на репродукцию HCV и экспрессию мРНК цитокинов в культуре клеток MT<sub>4</sub>. В инфицированных вирусом клетках ингибируется активность ИНФ $\alpha$ /ИНФ $\gamma$ , ИЛ-2, -4, -6, заметно (до 11,5lg) нарастают титры вируса. Обработка инфицированных клеток циклофероном восстанавливает активность мРНК цитокинов на

фоне выраженной ингибиции (в 1,9—2,4 раза) вируса.

Под наблюдением [25, 26] находилось 70 детей первого года жизни, больных ВГ В и С, а также 44 ребенка с ХВГ в возрасте до 3 лет. Противовирусная терапия (ПВТ) препаратами IFN- $\gamma$  — интералем, вифероном, а также циклофероном проведена 114 детям. Среди больных ВГ В и С первого года жизни, большую часть составили дети, заразившиеся от матерей, парентеральный путь передачи инфекции зарегистрирован лишь в 25 и 10% случаев соответственно. Желтушная форма выявлена лишь у 10,0% больных ВГ В (в возрасте 1,5—5 мес) и протекала типично, с умеренной билирубинемией (56—112 мкмоль/л) и высоким уровнем АЛТ (810—2160 ед/л). Желтушный вирусный гепатит обычно заканчивается выздоровлением, но у 2 детей персистенция HBsAg, HBeAg и гиперферментемия сохранялись более 8 мес, свидетельствуя о хроническом течении болезни. У 12,5% больных отмечено транзиторное (до 3 мес) «носительство» HBsAg (а также анти-HBc или анти-HBe) без других проявлений болезни; спустя 3 месяца циркуляция их прекратилась без выработки протективного иммунитета. Большинство пациентов переносили безжелтушную форму вирусного гепатита, при которой доминировал диспептический синдром и интоксикация (при ВГ В — у 72,0%; при ВГ С — у 10,0% детей), на фоне гепатомегалии (66,7 и 47,6%) и гиперферментемии (100%). Уровень АЛТ достигал  $130,6 \pm 48,7$  ед/л (88—234 ед/л) при ВГ В и  $110,9 \pm 27,7$  ед/л (79—158 ед/л) при ВГ С. При УЗИ кроме увеличения печени и патологии желчного пузыря (деформация и признаки гипомоторной ДЖВП) другой патологии не выявлено. Несмотря на скудную симптоматику, заболевание приняло хроническое течение — при ВГ В в 57,5 $\pm$ 7,8%, а при ВГ С — в 76,7 $\pm$ 14,6% случаев.

Наблюдение за детьми, больных ХВГ [18], показало, что при ХВГ В клиническая симптоматика более выражена, особенно в первые 3 года (гепатомегалия в 60,9% случаев, астеновегетативный синдром у 56,5%, геморрагический синдром — у 13,0% больных), тогда как у пациентов с ХВГ С эти симптомы выявляются в 2 раза реже. Такая же разница была и в активности трансфераз: АЛТ более 500 ед/л в 17,4 и 5,3% случаев, длительность безжелтушных форм до 9 недель. При УЗИ печени, кроме гепатомегалии, к трём годам выявляется диффузное повышение эхогенности паренхимы. У детей (до 2 лет), страдающих ХВГ, в 100% случаев обнаруживались ДНК и РНК вирусов, а к трём годам фаза репликации сохраняется у 73,9% больных ХВГ В и у 80,9% больных ХВГ С. Несмотря на более выраженную клинико-биохимическую активность инфекционного процесса у детей с ХВГ В, отмечался низкий уровень виремии

(<100 тыс. МЕ/мл) в 60,0 и 14,3% случаев соответственно. Высокий (>1млн МЕ/мл) и средний (от 200 до 900 тыс. МЕ/мл) уровень HCV регистрировался при ХВГ одинаково часто (43,0%). Спонтанный выход в полную ремиссию к 5 годам отмечен только при ХВГ В (5,0 $\pm$ 4,8%), но сероконверсия HBsAg на анти-HBs, свидетельствующая об элиминации вируса и выздоровлении, в этом возрасте не установлена. Изучение иммунного статуса детей раннего возраста выявило его особенности. При умеренной активности процесса на фоне увеличения уровня TNF- $\alpha$  и IL-1 $\gamma$  и снижения относительно «нормы» CD3+, CD4+, CD8+ ЦТЛ, CD20+ В-лимфоцитов, отмечалось перераспределение Т-лимфоцитов, со снижением уровня CD8+ (до 12,5—12,7% при норме 21,2%) и увеличением индекса CD4/CD8 (до 2,8—3,1 при норме 1,9). Значимым оказалось резкое подавление продукции IFN- $\alpha$  и  $\gamma$ . У детей с ХВГ В не наблюдалось снижения IFN- $\gamma$  и не было активации, указывающей на формирование Th1-иммунного ответа. Клеточный Th1-зависимый иммунный ответ, необходимый для защиты от вирусов, экспрессирован слабо или вообще отсутствовал на фоне селективной супрессии синтеза IL-8, стимулирующего приток Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Подавление продукции IFN- $\gamma$  и IL-8 обеспечивало «выживание» гепатотропных вирусов, придавая процессу изначально хроническое течение, характеризующееся стертыми симптомами и вялым, торпидным течением, с периодической сменной фаз умеренной и минимальной активности.

При мониторинговании безопасности и оценке эффективности циклоферона у детей, больных хроническим гепатитом В, а также при оценке влияния препарата на вирусологические и иммунологические показатели, установлена нормализация уровня АЛТ у 80,0%, в группе сравнения — у 60,0% детей. Через 6 мес после окончания лечения реверсия ДНК-HBV составила 46,6% HBeAg — 60,0%, но уровень HBsAg оставался высоким — у 80,0% больных. Независимо от уровня репликации сохранялся высокий уровень интерфероновой реакции лейкоцитов (ИРЛ) и ИФН- $\gamma$ . У больных с положительным эффектом от циклоферонотерапии наблюдалось увеличение продукции лейкоцитами IL-1 $\beta$ : с  $346,6 \pm 116$  до  $3064,2 \pm 702$  пкг/мл ( $p < 0,001$ ), при высокой прямой корреляции между IL-1 $\beta$  и CD4+ ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ), а обратная корреляционная связь выявлена между IL-1 $\beta$  и CD8+, ДНК и HBeAg. У больных группы сравнения таких закономерностей не обнаруживалось, изменение уровня продукции IL-1 $\beta$  лейкоцитами не было значимым, коррелируя с содержанием IgM, что свидетельствовало о положительном клиническом эффекте терапии циклофероном, с наличием стойкой фазы клинико-биохимической ремиссии на фоне снижения

**Таблица 1.** Показатели продукции интерферона у больных хроническим гепатитом В, получавших противовирусные препараты

Срок обследования	Уровень ИФН- $\alpha$ (МЕ/мл)	Уровень ИФН- $\gamma$ (МЕ/мл)	ИРЛ (МЕ/мл)
До лечения интерферонами, циклофероном, патогенетическими средствами	10,2 $\pm$ 6,8	2,0 $\pm$ 0,5	11,2 $\pm$ 0,8
После лечения:			
интерферонами	58,2 $\pm$ 5,4* (+48,0)	14,6 $\pm$ 3,2* (+12,6)	64,6 $\pm$ 4,2* (+53,4)
циклофероном	25,2 $\pm$ 3,2* (+15,0)	6,5 $\pm$ 1,3* (+4,5)	31,5 $\pm$ 3,1* (+20,3)
патогенетическими средствами	15,1 $\pm$ 1,4	2,3 $\pm$ 0,1	13,7 $\pm$ 1,6

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* – значения ( $p < 0,05$ ), отличающиеся от исходных; в скобках – уровень прироста.

концентрации вируса в крови. Эффект подтверждался исчезновением HBeAg и ДНК-НВV, за счёт усиления продукции эндогенного интерферона, выработки IL-1 $\beta$ , увеличения числа клеток CD4+ и снижения CD8+ клеток [5, 19].

Оценка эффективности противовирусных препаратов с различным механизмом действия — интрона, интерала (парентеральное введение), виферона (ректальное введение) и циклоферона (парентеральное и пероральное введение) проведена у 119 детей, больных ХГВ, в возрасте от 2 до 14 лет с НВV-инфекцией. В качестве группы сравнения использованы показатели 20 детей того же возраста и характера заболевания, получавших патогенетическую терапию гепатопротекторами с антиоксидантным действием (ЛИВ-52 и карсил) [4, 5, 18, 19, 25, 27].

При виферонотерапии отмечалась высокая частота первичной ремиссии (69,2%), однако в дальнейшем регистрировалось её «ускользание». Близким по результатам к виферону оказался циклоферон в таблетках: выраженный клинико-биохимический эффект установлен в первые 2 месяца от начала лечения при быстром «ускользании» ремиссии. Но рецидив болезни, спустя 4–6 мес после установления ремиссии при использовании таблетированной формы циклоферона, возникал в 1,7 раза реже, чем при лечении препаратами интерферона. При внутримышечном введении циклоферона частота первичной ремиссии составила 47,2%, однако уже через 1–2 мес после завершения курса у больных устанавливалась ремиссия. Рецидив заболевания отмечен у 5,6 и 18,2% больных, получавших соответственно инъекционный и таблетированный препарат, тогда как при использовании интерферонов и рекомбинантных интерферонов рецидивы наблюдали в 16,7–30,8% случаев.

Динамика уровня эндогенного интерферона, в ответ на введение лекарственных средств, выявила резкое увеличение продукции ИФН- $\alpha$  (от +15 до +48 МЕ/мл) и ИФН- $\gamma$  (от +4,5 до +12,6 МЕ/мл) в сыворотке и подъём (от +20 до +53 МЕ/мл) интерфероновой реакции лейкоцитов (табл. 1) [19].

Различная эффективность терапии больных ХГВ, получавших рекомбинантные интерфероны и циклоферон, обусловлена особенностями механизма их действия. Эффект интерферонов непосредственно связан с действием  $\alpha$ -ИФН, который, взаимодействуя со специфическими рецепторами, передает сигнал внутрь клетки, потенцируя появление нескольких ферментативных активностей, в результате чего происходит формирование фактора трансляции, блокирующего синтез антивирусных протеинов. Под влиянием  $\alpha$ -ИФН активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к деградации матричных РНК, обеспечивая обратимую приостановку процессов в клетке. Неэффективность интерферонотерапии, на фоне высокого уровня сывороточного ИФН, обусловлена дефектом рецепторного аппарата интерферон-продуцирующих клеток [20].

Противовирусное действие циклоферона связано не столько с усилением продукции ИФН, сколько с иммунорегулирующим влиянием на синтез цитокинов. Активация IL-6 связана с падением репликативной активности вируса за счёт усиленной продукции антител к HBeAg, обеспечивая усиление регенерации гепатоцитов, способствуя ограничению патологического процесса, а использование ИФН и его индуктора приводит к снижению рецидивов и стойкому эффекту у больных с высоким уровнем  $\alpha$ -ИФН [22].

Детям с ХГВ (в возрасте 6–12 мес) назначался циклоферон в дозе 10 мг/кг в сутки внутримышечно. После окончания курса элиминация вируса (исчезновение ДНК и HBsAg) установлена в 42,8 $\pm$ 10,8% случаев, (спонтанная элиминация НВV у детей до года составляет не более 20% [3]). У больных ХГВ старше 1,5 лет длительность лечения была 3 мес, а полная ремиссия после окончания курса отмечена в 34,5 $\pm$ 8,4%, стабильная (через 6 мес после курса) — в 21,9 $\pm$ 7,4% случаев. Эффективность виферона (3 млн МЕ/м<sup>2</sup> в сутки, ректально, 2 раза в сутки, 3 раза в неделю, курс 6 мес.) в комбинации с циклофероном способствовала установлению ремиссии, в том числе стабильной — в 46,1 $\pm$ 9,7 и 30,8 $\pm$ 9,0% соответственно [27].



Лямблиоз и хронический гепатит В (как сочетанное заболевание) является социально значимым в формировании патологии детей, особенно в условиях Юга России. Течение заболевания характеризуется минимальной и низкой активностью, скудностью клинических проявлений при длительно продолжающейся репликации вируса, низкой цитолитической активностью, плохо поддается лечению. Необходима длительная противовирусная терапия в связи с тем, что имеет место упорная персистенция HBV, сохранение активности воспалительного процесса в печени и тенденция к формированию фиброза и цирроза печени [28].

Среди 91 больного ХГВ преобладали дети в возрасте от 7 до 15 лет (75,8%). Длительность заболевания широко варьировала: у 4,4% больных она не превышала 12 месяцев, у 37,4% — 2—3 года, у 36,3% — более 3 лет. У 22% детей определить длительность болезни не удалось, так как заболевание выявлялось случайно при обследовании по контакту с больными ВГ или при плановой госпитализации в соматические или хирургические отделения. Установлен парентеральный механизм передачи инфекции (при гемо- и плазмотрансфузиях, оперативных вмешательствах, обрезании крайней плоти, стоматологическом лечении) у 38,5% больных. Естественный гемоконтактный путь инфицирования — в результате перинатального контакта с больной ХГВ матерью, выявлен только у 8,8% детей и при тесном контакте с другими членами семьи, больными ХГВ или «носителями» HBsAg, у 14,2±3,7% детей. В 22,0±4,3% случаев источник инфицирования установить не удалось.

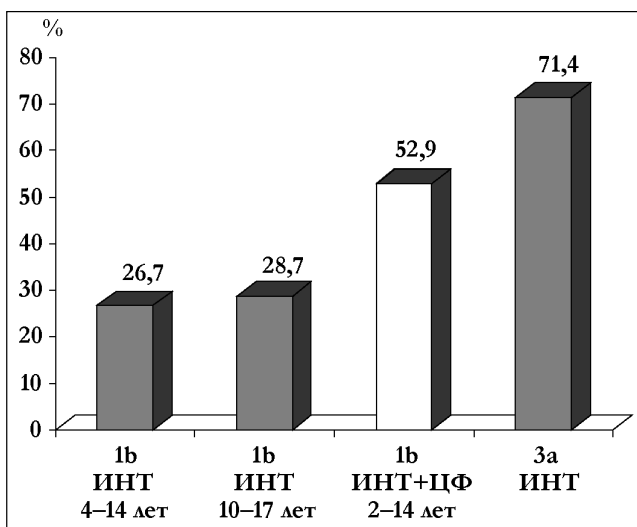
Анализ анамнестических данных показал, что у 6,7% детей, страдающих ХГВ, хронизация процесса наступила после желтушного варианта острого гепатита В, а у 4,4% после острого безжелтушного гепатита В. Следовательно, в детском возрасте формирование хронического гепатита отмечается у больных, перенёсших безжелтушные, стёртые и субклинические формы болезни, трудно диагностируемые из-за чрезвычайно скудной клинической симптоматики. Среди сопутствующих заболеваний преобладала патология пищеварительной системы: хронический гастродуоденит — у 24,2%, хронический колит — у 29,7%, ДЖВП — у 47,2% детей.

Клинико-лабораторная характеристика ХГВ на фоне лямблиоза и особенности его течения у детей остаются малоизученными. Инвазии кишечника (лямблиоз, энтеробиоз и аскаридоз) выявлены у 48 больных (53,0%). При наложении паразитарной инвазии у больных меняется симптоматика ХГВ. Лямблиоз протекает в виде хронической и субклинической форм заболевания, с умеренно выраженными симптомами ин-

токсикации, гиповитаминоза, диспепсии и кожными аллергическими проявлениями. У 82% больных отмечалась бледность кожных покровов, несмотря на нормальные показатели гемоглобина, у 54,5% отмечался фолликулярный гиперкератоз на разгибательных поверхностях рук и на животе. Признаки атопического дерматита и нейродермита, локализуемого в локтевых и подколенных сгибах, выявлялись у 45,4% детей, в 32,0% случаев регистрировался выраженный хейлит (заеды, сухость и шелушение периоральной зоны) и конъюнктивит. Возрастала (+26,3%) частота астеновегетативного, диспептического (+18,7%) синдрома, болей в правом подреберье (+16,6%), манифестировали кожные аллергические проявления в 54,5% случаев. Детям, больным ХГВ на фоне сочетанного лямблиоза, проведено антипаразитарное лечение макмирором (20 мг/кг/сут) 2 раза в сочетании с циклофероном (из расчёта 6—10 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 4 месяцев) (группа А), больным группы контроля циклоферон не назначался (группа Б). Через 2 недели после окончания терапии у детей, получавших циклоферон, лямблий не выявлено. На фоне терапии усиления проявлений клинической симптоматики, как это обычно регистрируется при лечении метронидазолом, не отмечалось. Напротив, улучшалось самочувствие, проходила тошнота, исчезали (уменьшились) явления астенического и болевого синдромов. У детей группы Б после курса противолямблиозного лечения нормализовался билирубин и снизилась цитолитическая активность, но гиперферментемия у 60% была выше, чем у пациентов группы А (15,8%), такая же тенденция отмечалась и в отношении щелочной фосфатазы. После завершения курса макмирора отмечалась нормализация АЛТ, но уже через 6 месяцев после курса у всех детей вновь регистрировалась минимальная гиперферментемия. У детей, принимающих циклоферон, к этому сроку лишь у 8,3% регистрировался слегка повышенный (до 57,2 ед/л) показатель АЛТ. Важнейшим показателем, характеризующим целесообразность комбинации макмирора с циклофероном, явился показатель наступления рецидивов лямблиоза. У детей, получавших циклоферон, повторное выявление лямблий, на протяжении года наблюдения, отмечено в 16,6% случаев, а у детей, без приёма циклоферона — в 40,0% случаев.

Таким образом, при лечении больных ХГВ на фоне лямблиоза целесообразно использовать циклоферон длительным (4 и более месяцев) курсом. С учетом частого формирования патологии пищеварительного тракта у детей, больных ХГВ, необходимо диспансерное наблюдение не только инфекционистом, но и гастроэнтерологом.

Этиотропное лечение больных ХГС недостаточно эффективно (лишь у 12—30%) и дорого, в



**Сравнительная эффективность различных схем противовирусной терапии (интервал в монотерапии и в сочетании с циклофероном) детей, больных ХГС с генотипами 1b и 3a.**

связи с этим идёт постоянный поиск наиболее эффективных противовирусных средств и оптимальных схем их применения, а терапия детей, инфицированных от матерей HCV, — сложная и малоизученная проблема. Применение циклоферона больным ХГС обеспечивает снижение уровня «вирусной нагрузки» у 70% детей. При уровне вирусемии до 900 тыс. МЕ/мл ее уменьшение было в 3–5 раз, а при уровне более 1 млн МЕ/мл — в 1,7–1,9 раза, тогда как в контрольной группе снижение в 1,4 раза вирусемии отмечалось лишь в 20% случаев [1, 4, 10, 29].

При включении циклоферона в терапию больных ремиссия достигалась к окончанию лечения у 73,3% больных, с сохранением в течение 1 года в 66,6% случаев. У детей контрольной группы, получавших гепатопротекторы, РНК-HCV ремиссия регистрировалась при кратковременной нормализации трансфераз у 30,0% больных [18, 27, 30].

Для разработки оптимальных схем терапии ХГС проведено [26, 30] многоцентровое сравнительно-контролируемое исследование. Среди обследованных детей доминировал 1b (у 485% больных) и 3a генотип (у 39,8%), а генотип 1a выявлен лишь у 2,9% обследованных. Дети с 1a, 2a, 3a и смешанным генотипом HCV (1-я группа) получали интервал, с 1b генотипом HCV (2-я группа) — комбинированную терапию интервал + циклоферон (в таблетированной форме).

Монотерапия интервалом (3 млн МЕ/м<sup>2</sup> в сутки, внутримышечно, 3 раза в неделю, курс 12 мес) у детей более раннего возраста оказалась эффективнее, чем при его применении у детей старшего возраста, больных ХГС (66,7±11,1% против 48,5±8,7%), особенно при генотипе 3a — 71,4%. Эффективность монотерапии интервалом (генотип

1b) была ниже и достигала у детей от 4 до 14 лет 26,7%, а у детей от 10 до 17 лет — 28,7%. Монотерапия циклофероном снижала уровень вирусемии в 2,9 раза, а комбинация циклоферона с интервалом повышала выход больных с 1b генотипом HCV в стабильную ремиссию до 52,9% (рисунок).

У 71 больного (38 больных с ХВГ В и 33 — с ХВГ С), прошедшего курс противовирусной терапии ламивудином, интерферонами, циклофероном изучены иммунологические параметры. Уровень эндогенного IFN- $\alpha$  до лечения у всех пациентов был ниже «нормы», т. е. ни у кого из них не было адекватного интерферонового ответа на вирусную инфекцию, следовательно, интерферон не может служить критерием прогноза эффективности проводимой терапии. К концу лечения концентрация IFN- $\alpha$  возрастала, превышая «норму». Степень прироста уровня интерферона в крови зависела от применяемого препарата. Показатели IFN- $\alpha$  у больных ХВГ В после курса лечения достигали  $\approx$  400 МЕ/мл, а у больных ХВГ С  $\approx$  200 МЕ/мл. Ректально вводимый IFN- $\alpha$  (виферон) и синтетический нуклеозид ламивудин повышали исходный уровень менее эффективно — до 40–150 МЕ/мл. У пациентов, достигших в дальнейшем стабильной ремиссии, после терапии ламивудином и интервалом, уровень IFN- $\gamma$  был  $\approx$  в 5 раз выше, чем у тех, у кого это лечение оказалось неэффективным. Результаты мониторинга показателей цитокинового статуса больных свидетельствуют о том, что длительно вводимый IFN- $\alpha$  в больших дозах, кроме противовирусного эффекта, оказывает мощное иммуномодулирующее действие на систему цитокинов, которое реализуется синтезом эндогенного IFN- $\alpha$ , сохраняясь спустя 6–9 месяцев, после окончания курса терапии, что показано в исследованиях [12, 14]. Стойкая ремиссия наблюдалась только при достижении определённого баланса IFN- $\gamma$  и IL-4. У детей с положительным ответом на терапию имело место повышение продукции IFN- $\gamma$  при неизменном уровне IL-4, что иллюстрирует значительный рост индекса IFN- $\gamma$ /IL-4, а усиление синтеза IFN- $\gamma$  с одновременным увеличением продукции IL-4 наблюдалось у больных без эффекта терапии. Для резистентных к лечению больных характерным было сохранение инверсии соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4 на первоначальном уровне.

Таким образом, у детей младшего и среднего возраста положительный эффект терапии наблюдается при исходно выраженном ответе цитокиновой системы с гиперпродукцией IL-1 $\beta$  и достаточной активностью клеток продуцентов IFN- $\gamma$ , формирующих Th1-иммунный ответ. Умеренное повышение синтеза IL-1 $\beta$  при угнетении активности Th1-ответа и дефиците IFN- $\gamma$  является неблагоприятным фоном иммуномодулирующего эф-

Таблица 2. Динамика уровня цитокинов у больных ХВГ с положительным эффектом от терапии (в пг/мл)

Тип ХГ	Препарат	До лечения										После лечения																									
		TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IFN- $\alpha$	IFN- $\gamma$	IL-4	IFN $\gamma$ /IL-4	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IFN- $\alpha$	IFN- $\gamma$	IL-4	IFN $\gamma$ /IL-4	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IFN- $\alpha$	IFN- $\gamma$	IL-4	IFN $\gamma$ /IL-4																		
ХГВ	Ламивудин	156 $\pm$ 48*	840 $\pm$ 227*	2,3 $\pm$ 0,5	48,3 $\pm$ 14,3	132 $\pm$ 32*	0,46 $\pm$ 0,1*	240 $\pm$ 88* (+84)	1075 $\pm$ 221* (+235)	103 $\pm$ 43** (+100,7)	211 $\pm$ 47** (+162,7)	154 $\pm$ 58* (+22)	1,2 $\pm$ 0,1** (+0,7)	283 $\pm$ 44*	1003 $\pm$ 183*	7,1 $\pm$ 2,4	37,6 $\pm$ 10,3*	243 $\pm$ 46*	743 $\pm$ 191* (-260)	400 $\pm$ 55** (+329,9)	204 $\pm$ 81** (+166,4)	245 $\pm$ 52* (+2,0)	1,3 $\pm$ 0,3# (+1,1)	219 $\pm$ 46*	763 $\pm$ 116*	2,4 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 2,7*	147 $\pm$ 27*	603 $\pm$ 78* (-166)	48 $\pm$ 14** (+45,6)	95 $\pm$ 17# (+81,6)	159 $\pm$ 33 (+12)	1,0 $\pm$ 0,1** (+0,7)				
	Интервал	283 $\pm$ 44*	1003 $\pm$ 183*	7,1 $\pm$ 2,4	37,6 $\pm$ 10,3*	243 $\pm$ 46*	0,2 $\pm$ 0,1*	357 $\pm$ 66* (+92)	743 $\pm$ 191* (-260)	400 $\pm$ 55** (+329,9)	204 $\pm$ 81** (+166,4)	245 $\pm$ 52* (+2,0)	1,3 $\pm$ 0,3# (+1,1)	219 $\pm$ 46*	763 $\pm$ 116*	2,4 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 2,7*	147 $\pm$ 27*	603 $\pm$ 78* (-166)	48 $\pm$ 14** (+45,6)	95 $\pm$ 17# (+81,6)	159 $\pm$ 33 (+12)	1,0 $\pm$ 0,1** (+0,7)	219 $\pm$ 46*	763 $\pm$ 116*	2,4 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 2,7*	147 $\pm$ 27*	603 $\pm$ 78* (-166)	48 $\pm$ 14** (+45,6)	95 $\pm$ 17# (+81,6)	159 $\pm$ 33 (+12)	1,0 $\pm$ 0,1** (+0,7)				
	Циклоферон	219 $\pm$ 46*	763 $\pm$ 116*	2,4 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 2,7*	147 $\pm$ 27*	0,3 $\pm$ 0,1*	53 $\pm$ 19* (-166)	603 $\pm$ 78* (-160)	48 $\pm$ 14** (+45,6)	95 $\pm$ 17# (+81,6)	159 $\pm$ 33 (+12)	1,0 $\pm$ 0,1** (+0,7)	219 $\pm$ 46*	763 $\pm$ 116*	2,4 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 2,7*	147 $\pm$ 27*	603 $\pm$ 78* (-160)	48 $\pm$ 14** (+45,6)	95 $\pm$ 17# (+81,6)	159 $\pm$ 33 (+12)	1,0 $\pm$ 0,1** (+0,7)	219 $\pm$ 46*	763 $\pm$ 116*	2,4 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 2,7*	147 $\pm$ 27*	603 $\pm$ 78* (-160)	48 $\pm$ 14** (+45,6)	95 $\pm$ 17# (+81,6)	159 $\pm$ 33 (+12)	1,0 $\pm$ 0,1** (+0,7)				
ХВГС	Виферон	499 $\pm$ 139*	1767 $\pm$ 472*	3,2 $\pm$ 0,4	50 $\pm$ 29	567 $\pm$ 248*	0,2 $\pm$ 0,1*	402 $\pm$ 99* (-97)	1213 $\pm$ 429* (-554)	36 $\pm$ 4,6** (+328)	125 $\pm$ 39 (+75)	285 $\pm$ 121* (-282)	1,1 $\pm$ 0,5# (+0,9)	555 $\pm$ 151*	1380 $\pm$ 143*	6,1 $\pm$ 3,6	72 $\pm$ 20	219 $\pm$ 59*	1032 $\pm$ 92** (-348)	223 $\pm$ 53** (+217)	218 $\pm$ 65** (+146)	231 $\pm$ 11* (+12)	1,6 $\pm$ 0,6 (+0,9)	908 $\pm$ 186*	1340 $\pm$ 136*	1,7 $\pm$ 0,3	208 $\pm$ 96** (-700)	789 $\pm$ 270* (-551)	55 $\pm$ 38# (+53,3)	87 $\pm$ 11# (+60)	230 $\pm$ 77 (-74)	0,7 $\pm$ 0,2* (+0,6)					
	Интервал	555 $\pm$ 151*	1380 $\pm$ 143*	6,1 $\pm$ 3,6	72 $\pm$ 20	219 $\pm$ 59*	0,7 $\pm$ 0,2*	146 $\pm$ 20* (-409)	1032 $\pm$ 92** (-348)	223 $\pm$ 53** (+217)	218 $\pm$ 65** (+146)	231 $\pm$ 11* (+12)	1,6 $\pm$ 0,6 (+0,9)	908 $\pm$ 186*	1340 $\pm$ 136*	1,7 $\pm$ 0,3	208 $\pm$ 96** (-700)	789 $\pm$ 270* (-551)	55 $\pm$ 38# (+53,3)	87 $\pm$ 11# (+60)	230 $\pm$ 77 (-74)	0,7 $\pm$ 0,2* (+0,6)	908 $\pm$ 186*	1340 $\pm$ 136*	1,7 $\pm$ 0,3	208 $\pm$ 96** (-700)	789 $\pm$ 270* (-551)	55 $\pm$ 38# (+53,3)	87 $\pm$ 11# (+60)	230 $\pm$ 77 (-74)	0,7 $\pm$ 0,2* (+0,6)						
	Циклоферон	908 $\pm$ 186*	1340 $\pm$ 136*	1,7 $\pm$ 0,3	27 $\pm$ 9*	304 $\pm$ 74*	0,1 $\pm$ 0,01	208 $\pm$ 96** (-700)	789 $\pm$ 270* (-551)	55 $\pm$ 38# (+53,3)	87 $\pm$ 11# (+60)	230 $\pm$ 77 (-74)	0,7 $\pm$ 0,2* (+0,6)	908 $\pm$ 186*	1340 $\pm$ 136*	1,7 $\pm$ 0,3	208 $\pm$ 96** (-700)	789 $\pm$ 270* (-551)	55 $\pm$ 38# (+53,3)	87 $\pm$ 11# (+60)	230 $\pm$ 77 (-74)	0,7 $\pm$ 0,2* (+0,6)	908 $\pm$ 186*	1340 $\pm$ 136*	1,7 $\pm$ 0,3	208 $\pm$ 96** (-700)	789 $\pm$ 270* (-551)	55 $\pm$ 38# (+53,3)	87 $\pm$ 11# (+60)	230 $\pm$ 77 (-74)	0,7 $\pm$ 0,2* (+0,6)						
	$P_{1-2}$			<0,05		<0,05		<0,05		<0,001																											
	$P_{1-3}$			<0,05		<0,05		<0,05		<0,001																											
	$P_{2-3}$			<0,05		<0,05		<0,05		<0,001																											
	$P_{4-5}$			<0,05		<0,05		<0,05		<0,001																											
	$P_{4-6}$			<0,05		<0,05		<0,05		<0,001																											
	$P_{5-6}$			<0,05		<0,05		<0,05		<0,001																											

**Примечание.** \* – значения ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от нормы, # – значения ( $p < 0,05$ ) отличающиеся от показателя до лечения.

фекта терапии. Достижение длительной ремиссии у больных ХВГ В и С обеспечивалось формированием Th1-иммунного ответа за счёт усиления выработки IFN- $\gamma$ , тогда как одновременная стимуляция Th1- и Th2-иммунного ответа, с усилением синтеза как IFN- $\gamma$ , так и IL-4, не обеспечивает баланса Th1/Th2-иммунного ответа, необходимого для контроля репликации вирусов.

Для решения вопроса насколько сильно оказывает влияние на иммунную систему больного тот или иной лекарственный препарат, нами проведена оценка динамики цитокинового статуса у больных с положительным эффектом лечения различными противовирусными средствами (табл. 2). При ХВГ В успех терапии ламивудином и интералем сопровождался однотипными сдвигами цитокинового статуса. Влияние циклоферона на баланс цитокинов Th1/Th2 было сходным, но в отличие от двух других препаратов циклоферон способствовал значительному снижению (-166 пг/мл) уровня TNF- $\alpha$  в крови, что отражает его гепатопротекторное действие. У больных ХВГ С, положительно ответивших на терапию интералем или циклофероном, наблюдали отчетливое снижение исходно высоких уровней TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , а вот виферон не приводил к снижению секреции этих противовоспалительных цитокинов, свидетельствуя о сравнительно недостаточном влиянии на воспалительный процесс в печени. Индукция IFN- $\alpha$  была самой высокой после курса интерала (+217 пг/мл). Положительный клинический эффект при применении всех препаратов сопровождался активацией синтеза IFN- $\gamma$  (от +60 до +146 пг/мл) и сдвигом баланса цитокинов в сторону Th1-иммунного ответа. При ХГВ критерием благоприятного ответа на ламивудин является увеличение (+235 пг/мл) содержания в крови IL-1 $\beta$ , при уровне IFN- $\gamma$  (48,3 пг/мл) и сохраняющемся повышенным уровень IL-4. Положительный эффект интерала можно прогнозировать по исходно высокому содержанию в крови TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Содержание IL-4 может быть значительно выше «нормы», а супрессия выработки IFN- $\gamma$  не должна быть чрезмерной. При ХВГ С положительный эффект интерала можно предвидеть у больных с гиперпродукцией IL-1 $\beta$  (>1300 пг/мл), нормальной выработкой IFN- $\gamma$  и повышенным (219 пг/мл) уровнем IL-4, которые сочетаются со сниженной продукцией IgA и «нормальным» уровнем общего IgE. Критерием эффективности терапии вифероном может быть только значительное повышение (> 550 пг/мл) уровня в крови IL-4. Повышение в ходе лече-

ния концентрации IgE, одновременно с сохранением повышенного синтеза IL-1 $\beta$  и/или IL-4 (интервал при ХВГ С), служит сигналом результативности терапии.

Обоснованный в экспериментальных исследованиях и доказанный мягкий иммуномодулирующий эффект циклоферона показан к

использованию в качестве основного средства комбинированной терапии ХВГ и С с целью формирования Th1-клеточного иммунного ответа и минимизации нежелательных эффектов базисной терапии, поскольку сочетанное применение IFN- $\alpha$  и химиопрепаратов приводит к излишней выраженной активации цитокинового звена.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Попова Л. Л.* Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С. Автореф. дисс. ... д. м. н. СПб.: 2009; 43.
2. *Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). 2003; 384.
3. *Байда К. Ю.* Клинико-иммунологическая характеристика детей до трех лет с врожденным вирусным гепатитом В. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь. 2003; 17.
4. *Горячева Л. Г.* HB- и HC- вирусная инфекция у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: 2005; 54.
5. *Горячева Л. Г., Малышкин К. А., Рогозина Н. В.* Динамика вирусологических и иммунологических показателей у детей с хроническими гепатитами В при лечении циклофероном. Тез. матер конф. ВМА им. С. М. Кирова «Вирусные инфекции на пороге XXI века: эпидемиология и профилактика». 1999; 240—241.
6. *Учайкин В. Ф.* Вирусные гепатиты от А до TTV у детей. 2003; 431.
7. *Наследникова И. О.* Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели. Клин мед 2005; 9: 40—44.
8. *Рейзис А. Р.* Лечение хронического гепатита С у детей и подростков интерфероном  $\alpha$ -2a (Роферон А). Вопр совр педиатр 2002; 1: 17—21.
9. *Чередниченко Т. В., Московская И. В.* Вирусный гепатит у детей первого года жизни. Дет инфекц 2003; 3: 11—14.
10. *Барбакадзе Г. Г.* Лечение пегилированным интерфероном-альфа больных хроническим гепатитом С. Тер архив 2005; 2: 73—75.
11. *Московская И. А.* Опыт применения рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении перинатальных вирусных гепатитов. Детский доктор. 2000; 4: 12—14.
12. *Павлова Л. Е., Макашова В. В., Токмалаев А. К.* Система интерферона при вирусных гепатитах. Эпидемиол инфекц бол 2000; 1: 48—51.
13. *Dan A. A. et al.* Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. J Hepatol 2006; 44: 491—498.
14. *Cullu F. et al.* Treatment of chronic hepatitis B in children with moderate doses of alpha interferon. J Gastroenterol Clin Biol 1995; 19: 53—57.
15. *Milazzo L. et al.* Thalidomide in the treatment of chronic hepatitis C unresponsive to alpha-interferon and ribavirin. Am J Gastroenterol 2006; 101: 399—402.
16. *Jacobson I. M. et al.* A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2453—2462.
17. *Iwasaki Y. et al.* Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2006; 43: 54—63.
18. *Горячева Л. Г., Еришов Ф. И., Романцов М. Г.* Особенности течения гепатитов В и С, сравнительная эффективность их терапии Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М.: 2007; 278—315.
19. *Горячева Л. Г., Романцов М. Г., Аксенов О. А., Коваленко А. Л.* Влияние циклоферона на показатели интерферонового ответа у детей, страдающих вирусным гепатитом В. Материалы «I Рос. НПК по вопросам ВИЧ-инфекции, СПИД и парентеральных вирусных гепатитов». 2001; 126—129.
20. *Еришов Ф. И., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). 2005; 356.
21. *Романцов М. Г., Сологуб Т. В., Горячева Л. Г.* Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. Эффективность терапии, оценка качества жизни, риск развития исходов заболевания. СПб.: 2010; 28.
22. *Романцов М. Г., Коваленко А. Л.* Индуктор интерферона — циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения. 2007; 21.
23. *Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л.* Современные медицинские технологии в лечении хронических вирусных гепатитов. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. СПб.: 2008; 98—109.
24. *Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л.* Препараты группы индукторов интерферона. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике. СПб.: 2008; 102—109.
25. *Горячева Л. Г., Шилова И. В.* Диагностика и лечение вирусных гепатитов В и С у детей раннего возраста. TERRA MEDICA 2007; 2: 16—20.
26. *Горячева Л. Г.* Вирусный гепатит С у детей и возможности его лечения. Вестник СПбГМА им И.И. Мечникова 2003; 1—2: 174—178.
27. *Горячева Л. Г., Тихонова В. А., Рогозина Н. В.* Лечение хронических вирусных гепатитов у детей. Aquavae vita 2000; 2: 19—22.
28. *Агаева С. Г.* Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита В на фоне лямблиоза. Автореф. дис. ... к.м.н. СПб.: 2009; 21.
29. *Крель П. Е.* Противовирусная терапия хронических заболеваний печени. Росс.журн. Гастроэнтерол гепатол колопроктол 1997; 1: 84—88.
30. *Горячева Л. Г., Пономарева М. А., Тена Л. М.* Вирусные гепатиты В и С у детей раннего возраста и их лечение. Врач 2006; 8: 32—35.