

М.М. Котович, Ю.Е. Малаховский, А.И. Камзычаков

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,  
кафедра педиатрии с курсом неонатологии,  
г. Новокузнецк

# ХРОНИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ (ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, МОРФОЛОГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

Представлены клиничко-морфологические данные 118 детей с хроническим гепатитом В (ХГВ) в возрасте от 6 месяцев до 16 лет. Среди них, у 26 детей (22 %) выявлено высокоактивное течение процесса с наличием антинуклеарных аутоантител. Изучение течения и исходов ХГВ проведено у 38 детей, получавших Интрон-А и Роферон-А, и у 43 детей, не получавших противовирусную терапию. Сроки наблюдения – 5–10 лет. Сероконверсия HBeAg – HBeAb, элиминация ДНК HBV и HBsAg к окончанию 24-х недельного курса терапии отмечена в 29,4 %, 17,6 % и 8,8 % случаев у детей, получавших лечение, и в 18,9 %, 10,8 % и 2,7 % случаев у детей контрольной группы, соответственно. В отдаленных наблюдениях достоверные различия выявлены в 2 раза большей частоте элиминации HBsAg у ранее леченных больных. Показано преимущество проводимого лечения в улучшении гистологических показателей воспаления и фиброза.

**Ключевые слова:** дети, хронический гепатит В, морфология, интерферонотерапия, отдаленные результаты.

There are submitted clinic morphological data of 118 children in the age of from 6 months till 16 years with a chronic hepatitis B (CHB). Among them at 26 (22 %) are revealed highly active flow of process with presence of antinuclear autoantibodies. Studying of flow and outcomes CHB is lead at 38 children receiving Intron-A and Roferon-A and at 43 children who were not receiving antiviral therapy. Terms of observation from 5 till 10 years. Seroconversion HBeAg – HBeAb, elimination of DNA HBV and HBsAg to the terminal of 24 week courses of therapy is marked in 29,4 %, 17,6 % and 8,8 % of cases at children receiving treatment and in 18,9 %, 10,8 % and 2,7 % of cases at children of control group, accordingly. In the remote observations authentic differences are revealed in 2 times to the greater frequency of elimination HBsAg at earlier treated patients. Advantage of spent treatment in enriching histological parameters of an inflammation and a fibrosis is shown.

**Key words:** children, a chronic hepatitis B, morphology, therapy by an interferon, long-term results.

Актуальность проблемы инфекции вируса гепатита В подтверждена ее распространенностью и опасностью для здоровья и жизни [1, 2, 3]. В настоящее время в России количество носителей HBsAg превышает 5 млн. человек и практически на всех территориях страны отмечен рост регистрируемой заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ) [4, 5]. Риск возникновения хронического процесса достоверно выше при вертикальной или интранатальной передаче вируса и при инфицировании в первый год жизни, что обусловлено иммунотолерантностью к HBV-антигенам в этом периоде [5, 6]. Течение хронической HBV-инфекции у детей отличается чрезвычайной

вариабельностью клинических симптомов, различными темпами прогрессирования, в зависимости от степени репликативной активности вируса, и непредсказуемостью исходов, вплоть до развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 2, 6, 7]. Большинство авторов отмечают малосимптомное течение заболевания (его случайную диагностику), редкость формирования цирроза печени (ЦП) в отсутствие дельта-инфекции (не более 3 %) [8, 9]. В то же время, по мнению других авторов, скорость фиброза не зависит от возраста, в проспективных наблюдениях отмечена возможность его раннего формирования [6, 10].

С учетом новой классификации ХГ, большинство исследователей определяют ХГВ как слабовыраженный и умеренно активный гепатит. В то же время отмечено, что морфологические изменения могут быть тяжелее, чем представлено клиническими проявлениями и выявляемыми биохимическими нарушениями [10, 11].

Исследования по лечению детей с ХГВ интерферонами (ИФН) немногочисленны, а рандомизированные и проспективные — единичные. Гистологический контроль противовирусной терапии у детей изучен недостаточно. Проведенные испытания применения в лечении ХГВ у детей ИФН-альфа в дозах от 3-х до 10 млн. ЕД на м<sup>2</sup>, продолжительностью 16-24 недель, отметили высокий (23-60 %) уровень начального ответа на терапию и значительное число обострений после отмены лечения [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Кроме того, в отдаленных исследованиях было отмечено отсутствие различий в частоте исчезновения HBeAg и HBsAg между лечеными и не лечеными детьми [17].

*Цель настоящего исследования* — изучить особенности течения ХГВ у детей, оценить значение противовирусной терапии на основании длительного (не менее 5 лет) клинико-морфологического мониторинга в сравнении с естественным течением болезни.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период 1991-2001 гг. диагноз ХГВ установлен у 232 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет. Причем, у 165 больных (71,1 %) выявлен гистологический процесс различной степени активности. Среди них, в возрасте 10-16 лет было 79 детей (47,8 %), 5-10 лет — 55 (33,3 %), 1-5 лет — 21 (12,7 %), первый год жизни — 10 детей (6,2 %). Во всех возрастных группах преобладали мальчики, соотношение мальчиков и девочек составило 1,75 : 1. Возможность длительного наблюдения имели 118 больных, которые и включены в настоящее исследование.

В 1-ю группу вошли 38 больных (32,2 %), которым проводилась противовирусная терапия. Во 2-ю группу (контрольную) включены 43 ребенка (36,4 %), имевших сравнимые с больными 1-й группы анамнестические, клинико-лабораторные, вирусологические и морфологические показатели, и получавших гепатопротекторы; в группу 2а — 11 детей первых 3-х лет жизни (9,2 %), получавших симптоматическое лечение. Третью группу составили 26 больных (22 %), имевших противопоказания к назначению ИФН-альфа (низкие значения протромбинового индекса, наличие антинуклеарных аутоантител в титрах 1 : 80 и выше). Учитывая, что большинство больных этой группы имели выраженные внепеченочные проявления и высокую морфологическую активность (ИГА выше 13 баллов), им назначался преднизолон. Сравнительное исследование течения и исходов ХГВ проведено в 1-й и 2-й группах детей. Применялись препараты ИФН-аль-

фа, прошедшие рандомизированные клинические испытания, в том числе и у детей, — Интрон-А и Роферон А — у 25 и 13 детей, соответственно.

Критериями включения детей в группу лечения ИФН-альфа были возраст старше 3-х лет, повышение активности АЛТ не менее чем в три раза и выявленное не менее 3-х раз в течение 6 месяцев, двукратное обнаружение ДНК HBV, HBe-положительный ХГВ, отсутствие инфекции вирусов гепатита Дельта и С, морфологические признаки хронического активного гепатита от минимальных до выраженных, возможность регулярных посещений и согласие родителей на проведение диагностических и лечебных манипуляций. При назначении ИФН-альфа учитывались экономические возможности родителей и/или лечебного учреждения по обеспечению полного курса лечения. Препараты Интрон-А или Роферон-А вводились внутримышечно в дозе 5 млн. ЕД/м<sup>2</sup>, через день, в течение 24-х недель. Закончили лечение 34 ребенка (89,6 %). Сроки наблюдения после лечения — от 6 месяцев до 7 лет.

Оценивались биохимические, вирусологические и гистологические критерии эффективности терапии: частота нормализации АЛТ; сероконверсия HBeAg-HBeAb, элиминация HBsAg и ДНК HBV; динамика ИГА и ГИС в повторных биопсиях печени. В зависимости от нормализации биохимических показателей и продолжительности санации (отсутствие ДНК HBV), констатировалась первичная ремиссия (по окончании лечения), стабильная (6 месяцев после лечения), длительная (в течение 12 месяцев после лечения), прекращение ремиссии в ходе лечения, отсутствие ремиссии. В процессе терапии регистрировались все нежелательные явления и анализировались побочные эффекты.

Определение маркеров гепатитов А (анти-HAV), В (HBsAg, HBeAg, HBeAb, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG), Дельта (анти-HDV) и С (анти-core IgM, анти-core IgG, -NS<sub>3</sub>, -NS<sub>4</sub>, -NS<sub>5</sub>) проведено всем больным при постановке диагноза и в динамике методом иммуноферментного анализа, применяя, в основном, отечественные тест-системы; ДНК HBV в сыворотке (у всех больных) и ткани печени (выборочно) исследовали методом ПЦР. Количественный анализ ДНК HBV (копий/мл) проведен 74 больным (62,8 %). Определение титров антинуклеарных аутоантител (АНА) и исследование альфа-фетопротеина в сыворотке крови проводилось по определенным показателям у части больных. Комплексное обследование включало УЗИ печени, селезенки у всех детей, эзофагогастродуоденоскопию, отдельным детям проведены доплерография и компьютерная томография брюшной полости.

Пункционная биопсия печени (ПБП) при установлении диагноза выполнена 113 детям (95,6 %); у 6 больных (5 %) биоптат не соответствовал информативному стандарту (менее 5 порталных трактов). В группе детей, получавших ИФН-альфа, проведено 37 диагностических морфологических исследований, 32 повторных и 12 отдаленных; в контрольной группе — 42, 28 и 10 ПБП, соответственно. Все манипу-

ляции проводились с согласия родителей. Сроки между первой и второй биопсией составили 12-15 месяцев, между второй и третьей — 3-7 лет. Оценка биоптатов проводилась согласно новой классификации гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). По суммарному баллу полуколичественного индекса гистологической активности (ИГА, Кноделль), хронический гепатит считался минимальным (1-3), слабовыраженным (4-8), умеренным (9-12) и тяжелым (13-18); степень фиброза оценивалась по гистологическому индексу склероза (ГИС, Desmet, 1994): слабый (1 балл), умеренный (2 балла), выраженный (3 балла) и цирроз (4 балла).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнестические данные больных ХГВ свидетельствовали о преимущественно парентеральном и гемотранфузионном путях заражения, что выявлено почти в 60 % случаев во всех представленных группах детей. Длительность болезни у большинства больных была от двух до пяти лет. Среди сопутствующей патологии выделены дети с онкогематологическими заболеваниями в стадии ремиссии в течение 5 лет и более (26,3 %, 11,6 % и 11,5 % в 1-й, 2-й и 3-й группах, соответственно), которым ранее проводилось лечение гепатотоксическими препаратами. Случайное выявление ХГВ отмечено у 68,4 % и 65,1 % больных в 1-й и 2-й группах, соответственно, а у детей 3-й группы — в 19,2 %.

Основные исходные клинические и лабораторные данные выявили неоднородность клинического течения ХГВ (табл. 1). Более чем у 80 % больных доминирующими жалобами были слабость, недомогание и снижение работоспособности. Внепеченочные синдромы выявлены у 35 детей (29,6 %), в основном, из 3-й группы. Кожные симптомы (18 детей или 51,4 %) были представлены геморрагическим васкулитом (33, 3%), тромбоцитопенической пурпурой (22,2 %), очаговой депигментацией и отрубевидным (разноцветным) лишаем (по 22,2%). Лихорадка отмечена у 8 детей (22,7 %), моноартриты и артралгии — у 6 (17,1 %), изолированный мочевого синдром — у 3-х (8,6 %), сочетание внепеченочных симптомов — у 3-х больных (8,6 %). Желтуха чаще отмечалась у пациентов групп 2а и 3 (27,3 % и 46,1 %, соответственно). Активность АЛТ была преимущественно низкой и минимальная в 1-й, 2-й и 2а группах, в то же время в 3-й группе — высокая и умеренная.

По результатам вирусологического обследования, ДНК вируса гепатита В выявлена у всех детей 1-й и 2-й групп, у 9 чел. из 11 больных группы 2а и у 9 пациентов из 14 (64,2 %) 3-й группы. Репликативная активность ДНК HBV у детей, которым в

**Таблица 1**  
Основные исходные клинические и лабораторные данные больных ХГВ

Данные	Группа 1 (n = 38)		Группа 2 (n = 43)		Группа 2а (n = 11)		Группа 3 (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабость, недомогание	32	84,2	36	83,6	5	*45,4	26	*100
Внепеченочные проявления	9	23,6	10	23,2	3	27,3	13	*50,0
Желтуха	3	7,9	4	9,3	3	*27,3	12	*46,1
Гепатомегалия	36	94,7	39	90,7	11	*100	24	92,3
Спленомегалия	20	52,6	21	51,6	8	*72,7	21	*80,7
Активность АЛТ:								
- минимальная	12	31,6	14	32,5	9	*80,9	0	*0,0
- низкая	20	52,7	22	51,3	2	*19,1	0	*0,0
- умеренная	6	15,8	7	16,2	0	*0	9	*34,6
- высокая	0	0	0	0	0	0	17	*65,4

Примечание: \* - P < 0,05 при сравнении с 1-й группой

дальнейшем назначался ИФН-альфа, была низкой в 32,2 % случаев, умеренной — в 51,6 %, высокой — в 16,1 % случаев, соответственно. Эти показатели достоверно не отличались от контрольной группы. Среди детей до 3-х лет только у одного ребенка была высокая степень репликации, у остальных, преимущественно, низкая. В то же время, у больных 3-й группы высокая степень репликации ДНК HBV не отмечена, а низкая и умеренная выявлены в 55,6 % и 44,4 % случаев, соответственно.

Гистологические исследования, проведенные с целью уточнения степени активности и стадии воспалительного процесса в ткани печени, выявили различные от возраста и клинического течения заболевания изменения (табл. 2).

**Таблица 2**  
Морфологическая характеристика ХГВ у детей

Показатели (в баллах)	Группа 1 (n = 37)	Группа 2 (n = 42)	Группа 2а (n = 9)	Группа 3 (n = 26)
ИГА	8,29 ± 0,79	8,07 ± 0,47	4,36 ± 1,23	13,31 ± 1,33
ГИС	1,97 ± 0,46	2,00 ± 0,39	2,04 ± 0,32	2,85 ± 0,14

Следует отметить, что исходный ИГА у детей с ХГВ формировался за счет некрозов, включая мостовидные и внутридольковые воспаления; портальная инфильтрация выражена более умеренно. Несмотря на преимущественно низкую и минимальную активность АЛТ, воспалительные изменения в ткани печени у детей 1-й и 2-й групп соответствовали умеренно выраженному и тяжелому процессу в 43,2 % и 43,2 % случаев, соответственно. Тяжесть воспаления у большинства больных соответствовала степени фиброза. У детей до 3-х лет выявлено, в основном, минимальное воспаление, при этом средние показатели фиброза были выражены умеренно. Наиболее тяжелые изменения в печени выявлены у больных 3-й группы: умеренный гепатит — у 43,2 % детей, тяжелый — у 53,8 %, соответственно. Особо следует подчеркнуть, что во всех группах уже при первой биопсии выявлен ЦП: в 1-й группе — у 2-х детей (5,4 %), во 2-й группе — у 2-х (5,1 %), в 2а группе — у одного

(11,1 %), в 3-й группе – у 3-х детей (11,5 %). Зависимость стажа заболевания от степени выраженности фиброза отсутствовала у детей до 3-х лет и в 3-й группе больных.

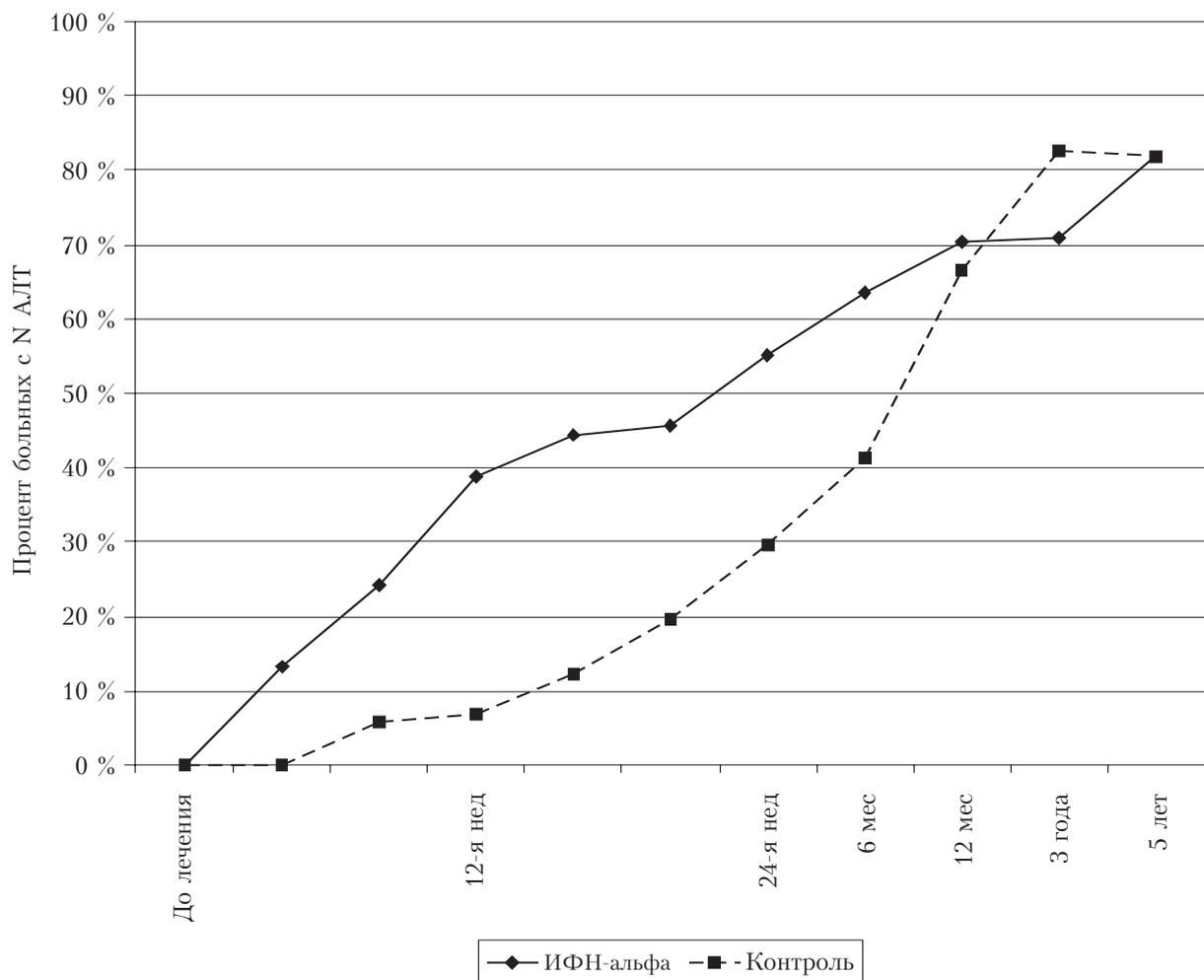
Выделенные особенности клинико-лабораторной и морфологической симптоматики ХГВ определили формирование групп и выбор метода лечения. Относительные противопоказания к проведению противовирусной терапии имели 11 детей до 3-х лет, абсолютные – 26 детей 3-й группы, в связи с имеющимися признаками недостаточности функции печени и наличием АНА в титрах 1 : 80 и более (у 6 и 22 больных, соответственно). По результатам диагностического обследования, у детей 1-й группы, получавших противовирусную терапию, и больных 2-й группы (контрольной) не выявлено различий в исходных клинических, лабораторных и морфологических показателях, что позволило провести сравнительное исследование течения и исходов ХГВ.

К окончанию лечения в обеих группах больных частота жалоб уменьшилась почти на 55 %, оставшиеся жалобы были связаны с сопутствующей патологией и не оказывали влияния на качество жизни.

Нормализация уровня АЛТ, как самый доступный показатель эффективности лечения, оказалась не точным ориентиром как благоприятного, так и неблагоприятного прогноза, особенно отдаленного.

Так, к окончанию лечения нормальные уровни АЛТ имели 55,8 % больных 1-й группы и только 32,3 % детей контрольной группы. В течение дальнейшего наблюдения: через 12 месяцев после лечения – 70,3 % больных основной против 66,6 % детей контрольной группы, через 3-5 и более лет – 84,0 % и 81,2 %, соответственно. Таким образом, у 29 % детей, получавших ИФН-альфа, и у 32 % детей контрольной группы нормализация АЛТ произошла в более отдаленные сроки (рис. 1). Кроме того, сохранение повышенного уровня АЛТ в первые 12 недель, вероятно, не следует расценивать как отсутствие «ответа» на лечение, потому что у большинства детей нормализация АЛТ происходила позднее. Следует отметить, что у части пациентов уровень АЛТ нормализовался при отсутствии сероконверсии и элиминации ДНК HBV.

Рисунок 1  
Динамика нормализации АЛТ у детей с ХГВ, получавших и не получавших ИФН-альфа



Сероконверсия HBeAg-HBeAb к окончанию 24-х недельного курса ИФН достигнута у 29,3 % больных 1-й группы и у 18,9 % детей контрольной группы (табл. 3). Следует отметить, что к окончанию 12-й недели уровень сероконверсии составил лишь 11,2 %, и в течение последующих 12 недель лечения увеличился на 18,2 %. Таким образом, отсутствие сероконверсии через 12 недель терапии не может считаться достоверным критерием ее не эффективности. К моменту окончания терапии, элиминацию ДНК HBV и HBsAg наблюдали у 17,6 % и 8,8 % детей, получавших ИФН-альфа, и у 10,8 % и 2,7 % пациентов контрольной группы. К исходу 12-й недели терапии эти показатели у лечившихся больных составили 5,5 % и 0 %, соответственно. Таким образом, в процессе лечения не удалось выделить четких биохимических и вирусологических критериев оценки его эффективности. Это противоречит рекомендациям, как о возможности прекращения лечения через 3 месяца, так и о его усилении (увеличение доз или добавление потенцирующих препаратов).

**Таблица 3**  
**Влияние Интерферона-альфа на динамику вирусологических показателей ХГВ у детей**

Критерии	Сероконверсия				Элиминация		
	HBeAg-HBeAb		DNA HBV		HBsAg		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Во время лечения:							
12 недель	Группа 1 (n = 36)	4	11,1	2	5,5	0	0
	Группа 2 (n = 43)	*1	2,3	0	0	0	0
24 недель	Группа 1 (n = 34)	10	29,4	6	17,6	3	8,8
	Группа 2 (n = 37)	*7	18,9	*4	10,8	*1	2,7
После лечения:							
6 месяцев	Группа 1 (n = 33)	9	27,2	7	21,2	3	9,1
	Группа 2 (n = 34)	8	23,5	*5	14,7	2	5,9
12 месяцев	Группа 1 (n = 27)	7	25,9	6	22,2	3	11,1
	Группа 2 (n = 27)	*5	18,5	*4	14,8	*2	7,4
5-7 лет	Группа 1 (n = 19)	6	31,5	6	31,5	5	26,3
	Группа 2 (n = 22)	7	31,8	6	27,3	*3	13,6

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой 1

Первичная, стабильная и длительная ремиссии отмечены, соответственно, у 17,6 %, 21,2 % и 22,2 % детей, получавших ИФН-альфа, и у 10,8 %, 14,7 % и 14,8 % больных контрольной группы.

Через 5 лет и более показатели сероконверсии и элиминации ДНК HBV в основной и контрольной группах выравнялись. Так, сероконверсия отмечена у 31,5 % леченых детей и у 31,8 % детей контрольной группы, элиминация ДНК HBV и HBsAg – у 31,5 % и 26,3 % против 27,4 % и 13,6 % больных, соответственно. Достоверные различия в группах сравнения отмечены в 2 раза большей частоте элиминации HBsAg в отдаленных наблюдениях у ранее леченых больных.

Среди больных с отсутствием реакции на лечение к моменту его окончания (14 из 34), оказались

дети с исходно тяжелым (6 чел.) и умеренно выраженным (6 из 10) ХГ, а также с ЦП (2 чел.). То есть, у этих больных не отмечена нормализация АЛТ (снижение было у 9 из 14), не достигнута сероконверсия и сохранялась репликативная активность HBV. Тем не менее, у большинства из них при дальнейшем наблюдении активность АЛТ снизилась и уменьшились воспалительные изменения в ткани печени.

При повторных ПБП, проведенных через 6-10 месяцев после окончания терапии ИФН-альфа, средние значения ИГА уменьшились на 2,82 балла у детей, получавших ИФН-альфа, и на 1,32 балла у больных контрольной группы; средние значения ГИС за этот период практически не изменились. В динамике, на фоне терапии, достоверно уменьшились средние показатели всех составных частей индекса Кноделля, наибольшее значение имеет исчезновение мостовидных некрозов и значительное уменьшение внутريدольковой и портальной инфильтрации.

Эффективность проводимого лечения заключалась в полном разрешении гистологической активности у 25 % больных, снижении количества детей с морфологически тяжелым гепатитом – с 16,2 % до 3,1 % (через 6-12 мес.), отсутствии последнего при отдаленных исследованиях. В то же время, ЦП, выявленный при первой биопсии у 2-х больных (5,4 %), в повторных исследованиях отмечен в 3-х случаях (25 %).

Морфологические исследования, проведенные при отдаленных наблюдениях у 12 из 19 больных 1-й группы и у 10 из 22 больных 2-й группы, выявили положительную динамику или полное исчезновение воспаления, но определенную прогрессию фиброза. Возраст больных был от 12 до 25 лет. Отсутствие воспалительных изменений в ткани печени отмечено у 25 % детей, получавших ИФН-альфа, и у 10 % больных контрольной группы, тяжелый вариант гепатита – у 0 % и 10 %, соответственно; ЦП выявлен в 25 % против 40 %, соответственно (рис. 2, 3). Таким образом, за период наблюдения среди детей, которым проводилась противовирусная терапия, у одного ребенка (5,2 %) ЦП возник, у одного (5,2 %) – прогрессировал; среди детей контрольной группы – соответственно, у 2-х (9,1 %) и 2-х (9,1 %). Кроме того, у одного больного, не получавшего ИФН-альфа, на фоне ЦП возникла ГЦК.

Среди осложнений терапии ИФН-альфа наиболее часто регистрировались гриппоподобный синдром (97,3 %), потеря массы тела (51,4 %), тромбоцитопения и лейкопения (16,1 % и 9,4 % случаев, соответственно). Лечение было отменено только у одного больного на 11-й неделе, вследствие резкого повышения АЛТ (до 16 норм), снижения прот-

Рисунок 2  
Сравнительная характеристика вариантов гепатита у детей, получавших (гр. 1) и не получавших (гр. 2) ИФН-альфа (отдаленные наблюдения)

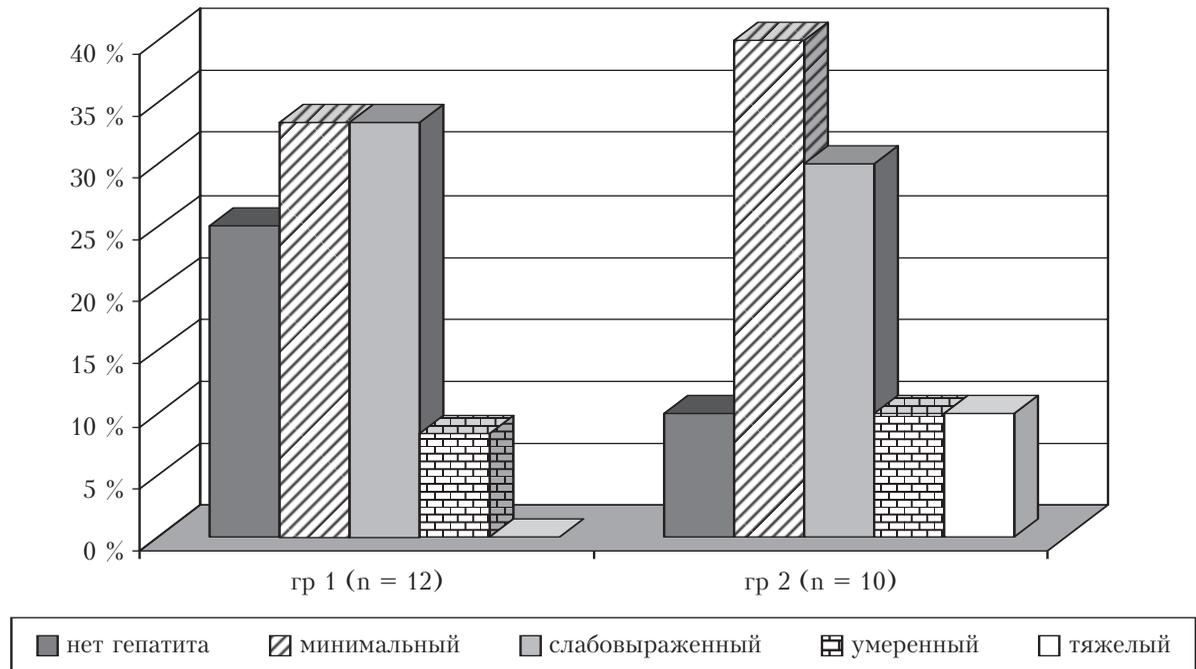
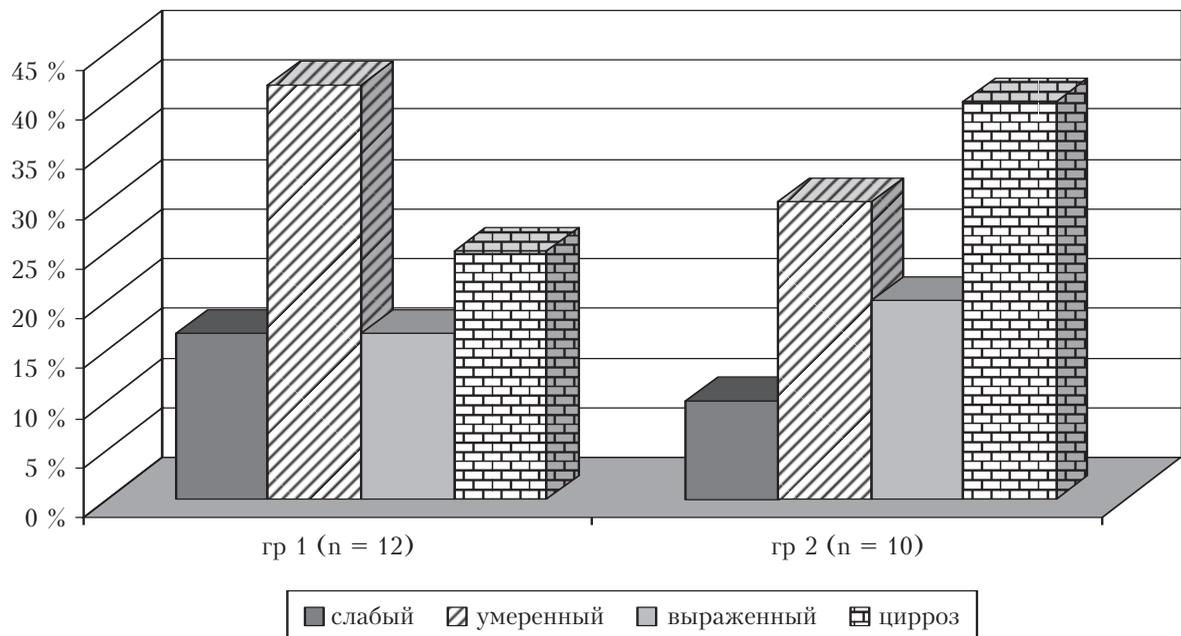


Рисунок 3  
Сравнительная характеристика динамики фиброза у детей, получавших (гр. 1) и не получавших (гр. 2) лечение ИФН-альфа (отдаленные наблюдения)



ромбинового индекса и выявления антинуклеарных аутоантител в титре 1 : 160.

Отдаленные (2-10 лет) наблюдения за больными с необычно тяжелым течением ХГВ, получавшими преднизолон, показали, что динамика сероконверсии HBeAg-HBeAb, элиминации ДНК HBV и HBsAg

достоверно не отличались от таковых показателей у детей с типичным течением ХГВ, не получавших противовирусную терапию. Однако повторные и отдаленные гистологические исследования, проведенные у 16 больных, выявили прогрессирование фиброза при стойком снижении воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью клинического течения ХГВ является его неоднородность, которая зависит возраста и присутствия выраженных иммунологических нарушений (наличие АНА), что связано, вероятно, с генетической детерминацией ответа на HBV-инфекцию. Последнее определяет и выбор стартовой терапии (противовирусная или иммуносупрессивная). В проведенном исследовании у 26 больных (22 %) выявлены клинические и морфологические признаки высокоактивного процесса с наличием АНА, у которых имелись противопоказания для лечения ИФН-альфа. Лечение такой категории больных нуждается в дальнейшем изучении, в частности, обсуждается применение ламивудина.

Морфологические исследования выявили большую, чем клиническая презентация, тяжесть поражения печени. Особенно значимо выявление ЦП — в 5,4 % случаев в сравниваемых группах уже при первой ПБП. Преимущество проводимого лечения, несмотря на незначительный процент элиминации ДНК HBV, заключается в достижении стойкой сероконверсии HBeAg-HBeAb и улучшении гистологических показателей (снижение или исчезновение воспаления). Кроме того, у леченых больных не отмечено летальных исходов от ЦП и ГЦК. На результаты противовирусной терапии и эволюцию ХГВ у детей, не получавших ИФН-альфа в настоящем исследовании, могли оказать влияние исходные показатели морфологической активности (достаточно высокий исходный балл ИГА), небольшое количество наблюдений, в частности, отдаленных морфологических исследований. Не исключено наличие отличного от Европы генотипа HBV-инфекции.

Вопросом дискуссии остается лечение ХГВ у детей до 3-х лет, имеющих в анамнезе гемотрансфузии и парентеральные вмешательства. Осторожность педиатров обусловлена недостаточной изученностью применения ИФН-альфа в этом возрасте. Настоящее исследование показало, что 11 детей в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет имели четкие показания для лечения, учитывая наличие у них не только репликации ДНК HBV, но и морфологических изменений.

Хроническая инфекция ВГВ актуальна в педиатрии и недостаточно изучена. Особенно противоречивы терапевтические подходы и разнородны результаты лечения, хотя последние едины в малой эффективности монотерапии ИФН-альфа. Будущее в сопротивлении HBV инфекции на сегодняшний день реально представлено вакцинацией.

\* \* \*

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Абдурахманов, Д.Т. Вирус гепатита В в патологии человека /Абдурахманов Д.Т. //Клин. фарм. и терапия. — 2002. — № 1. — С. 48-56.
2. Lok, A.S. Chronic hepatitis B /Lok A.S., McMahon V.J. //Hepatology. — 2001. — Vol. 34. — P. 1225-1241.
3. Хронический гепатит В у детей /Баранов А.А., Каганов Б.С., Потапов А.С., Зайнудинов З.М. //Вопр. совр. пед. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 44-55.
4. Шахгильдян, И.В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С в Российской Федерации /Шахгильдян И.В. //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. — 1999. — № 3(7). — С. 9-16.
5. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000-2001 гг.: Информ. сб. стат. и анализ. матер. — М., 2002. — 6 с.
6. Майер, К.-П. Гепатит и последствия гепатита /Майер К.-П. — М., 1999.
7. Chang, M.H. Chronic Hepatitis virus infection in children /Chang M.H. //J. Gastroent. Hepat. — 1998. — Vol. 13, N 5. — P. 541-548/
8. Каганов, Б.С. Вирусный гепатит В: достижения и проблемы /Каганов Б.С. //Рос. пед. журн. — 1998. — № 1. — С. 50-60.
9. Отдаленные исходы хронического гепатита В у детей /Нисевич Н.И., Гусева Н.А., Гаспарян М.О., Чаплыгина Г.В. //Педиатрия. — 2001. — Спец. вып. Инфекционные болезни у детей. — С. 23-28.
10. Первый опыт работы с новой международной классификацией хронического гепатита у детей /Малаховский Ю.Е., Смирнова Н.П., Бекузаров С.С., Городилов Ю.А. //Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 54-58.
11. Brunt, E.M. Grading and staging the histopathology lesions of chronic hepatitis: The Knodel histology activity index and beyond /Brunt E.M. //Hepatology. — 2000. — Vol. 31. — P. 241.
12. Рейзис, А.Р. Интерферонотерапия гепатитов В и С у детей — основа противовирусного лечения /Рейзис А.Р. //Гематол. и трансфузиол. — 1999. — Т. 44, № 6. — С. 50.
13. Interferon: A meta-analysis of published studies in pediatric chronic hepatitis B /Vajro P., Migliaro F., Fontanella A., Orso G. //Acta Gastroent. Belg. — 1998. — Vol. 61. — P. 219-223.
14. Jara, P. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: A consensus advice based on experience in European children /Jara P., Bortolotti F. //J. Ped. Gastroent. Nutr. — 1999. — Vol. 29. — P. 163-170.
15. Clinical and Histological Outcome After Hepatitis B — Antigen to Antibody Seroconversion in Children With Chronic Hepatitis B /Ruiz-Moreno M., Otero M., Millan A. et al. //Hepatology. — 1999. — Vol. 29. — P. 572-575.
16. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial /Socal E.M., Conjeevaram H.S., Roberts E.A. et al. //Gastroent. — 1998. — Vol. 114. — P. 988-995.
17. Long-term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B /Bortolotti F., Jara P., Barbera C. et al. //Gut. — 2000. — Vol. 46. — P. 715-718.