

Опыт применения рекомбинантного интерферона в свечах у детей с хроническим вирусным гепатитом В

А.Н.Туйчиев

Первый Ташкентский государственный медицинский институт

Представлены сравнительные результаты лечения 24 детей с хроническим вирусным гепатитом В рекомбинантным α_2 -интерфероном в свечах в сочетании с базисной терапией (гепатопротекторы, витамины, желчегонные препараты) и только базисной терапией. Установлена выраженная положительная динамика клинических и лабораторных показателей, отражающих активность гепатита и репликацию вируса гепатита В после 6-месячного лечения данным препаратом, что не наблюдалось в группе сравнения.

Ключевые слова: дети, хронический вирусный гепатит В, рекомбинантный α_2 -интерферон

The experience of recombinant interferon application in suppositories in children with chronic viral hepatitis B

L.N.Tuichiev

First Tashkent State Medical Institute

The article suggests comparative results of treatment of 24 children with chronic viral hepatitis B by recombinant α_2 -interferon in suppositories in combination with basis therapy (hepatoprotectors, vitamins, cholagogue drugs) and by basis therapy only. The analysis revealed significant positive dynamics in clinical and laboratory data demonstrating the activity of hepatitis and virus hepatitis B replication after 6-month treatment by above mentioned medicine, which was not observed in the control group.

Key words: children, chronic viral hepatitis B, recombinant α_2 -interferon

Проблема хронического вирусного гепатита В остается актуальной для всего Центрально-Азиатского региона, в частности, для Узбекистана. У 10–12% населения в крови обнаруживается *HBs*-антиген [1], и республика относится к странам с высокой эндемичностью по распространенности вирусного гепатита В [2]. Этим можно объяснить высокую инфицированность детского контингента, особенно в сельской местности, где превалирует «вертикальный» путь передачи инфекции. В большинстве случаев дети попадают на прием к педиатру-инфекционисту с уже сформировавшимся хроническим процессом [3] в печени, данные о перенесенном остром гепатите в анамнезе составляют всего 25–30%. Методы лечения, предлагаемые практическими врачами достигают цели.

Применение базисной терапии, ограничение физической нагрузки, соблюдение соответствующей диеты, физиотерапевтические методы приводят лишь к краткосрочной клинической и биохимической ремиссии, практически не влияя на этиологические и патогенетические факторы гепатита В. Поэтому в клинической практике для лечения больных все большее распространение получают препараты рекомбинантного интерферона [4, 5]. Применение их инъекционных форм часто приводит к нежелательным побочным эффектам – гриппоподобному синдрому, лейкопении, изменениям неврологического и эндокринного статуса. Это явилось основанием для поиска новых форм и методов их введения. Наши исследования проводились с рекомбинантным α_2 -интерфероном в виде ректальных свечей. Этот препарат лишен побочных эффектов [6], характерных для инъекционных форм интерферона. Кроме того, ректальный интер-

ферон имеет оптимальную по сравнению с другими методами введения фармакокинетику, свечи включают в себя комплекс витаминов Е и С, что обеспечивает выраженный антиоксидантный эффект [7].

Пациенты и методы

Обследованы 24 ребенка в возрасте от 2 до 9 лет с диагнозом хронического вирусного гепатита В умеренной и высокой активности (длительность болезни от 1 года до 3 лет). Наряду с эпидемиологическими, клиническими данными при подтверждении диагноза использованы биохимические (уровень аланинаминотрансферазы, аспатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, глутамилтранспептидазы, общего билирубина и фракций, протеинов и альбумина) показатели, полученные с помощью биохимического анализатора «Roche» (Швейцария) и данные серологических (*HBs*-антиген, *Hbe*-антиген, *HBs*-антитела, *Hbe*-антитела, *HBc*-антитела, *HCV*-антитела, *HAV*-антитела) исследований, проведенных с помощью коммерческих тест-систем «Serodia» (Япония). Всем больным с помощью полимеразной цепной реакции был проведен анализ образцов крови на наличие ДНК вируса гепатита В – *HBV* (тест-системы НПФ «Авиценна», Россия). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось линейным (3,5 МГц) датчиком «Aloka SSD-630» (Япония).

Рекомбинантный интерферон применялся ректально по схеме 3 000 000 МЕ на 1 м² поверхности тела первые 10 дней ежедневно, далее через день в течение 6 мес. В большинстве слу-

чаев терапию проводили амбулаторно с условием обязательного клинико-лабораторного обследования не реже 1 раза в месяц во время и каждые 3 мес после лечения (длительность наблюдения 1 год). Ультразвуковое исследование и определение ДНК *HBV* проводилось каждые 3 мес.

Больные были разделены на две группы: 1-я (основная) – 14 детей, получавших препарат рекомбинантный интерферон на фоне базисной терапии, и 2-я (контрольная) – 10 детей, выбранных по случайному признаку, находившихся только на базисной терапии (гепатопротекторы, витамины, желчегонные препараты).

Для оценки эффективности лечения использовали критерии Консенсуса «EUROHEP» [8]:

- первичная ремиссия – два последовательных нормальных значения уровня аланинаминотрансферазы в процессе лечения, ближе к концу, с интервалом не менее 2 нед; исчезновение ДНК *HBV* к концу терапии;
- стабильная ремиссия – нормальная активность аланинаминотрансферазы, отсутствие ДНК *HBV* в течение 6 мес после окончания терапии;
- прекращение ремиссии во время лечения («ускользание») – в ходе 6 мес терапии после нормализации активности АлАТ повторное повышение ее уровня, повторное появление ДНК *HBV* в любой момент после исчезновения;
- отсутствие ремиссии – любая другая динамика активности аланинаминотрансферазы и наличие ДНК *HBV* к окончанию терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства из 24 обследованных детей на момент первичного клинического осмотра отмечались различно выраженные симптомы интоксикации, астеновегетативные проявления, у 7 из них носовые кровотечения, часто ни с чем не связанные. Острый гепатит В в анамнезе перенесли лишь 8 детей: 7 – легкую и 1 – безжелтушную форму.

У всех детей в сыворотке крови выявляли *HBsAg* и ДНК *HBV*, у 22 детей – *HBeAg*. Сыворотки крови детей, у которых *HBeAg* не определялся, были серонегативны и по антителам *HBe*, что позволило предположить у них циркуляцию «мутантного» варианта вируса гепатита В. Эти 2 больных были включены в 1-ю группу.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы у 20 детей выявило изменения, характерные для хронического вирусного поражения печени: увеличение органа, равномерное уплотнение паренхимы, эхопризнаки перипортального воспаления и др. Увеличение селезенки констатировали у 10 детей.

Состояние больных после 6-месячного курса терапии вифероном значительно улучшилось и была достигнута клинико-биохимическая ремиссия: исчезли симптомы интоксикации, сократились размеры печени и селезенки, активность аминотрансфераз у всех больных снизилась до нормальных величин (см. таблицу), в то время как у детей 2-й группы на фоне улучшения общего самочувствия биохимические показатели оставались повышенными.

После терапии в 1-й группе исчезновение *HBsAg* и появление антител к нему наблюдалось у 3 детей, тогда как во 2-й группе *HBsAg* выявлялся у всех больных. Сероконверсию *HBeAg*/анти*HBe* и понижение уровня ДНК *HBV* до неопределяемого констатировали у 7 больных 1-й группы и у 1 ребенка 2-й группы, что означало достижение у них вирусологической

Таблица. Динамика некоторых лабораторных показателей у детей с хроническим гепатитом В, получавших интерферон

Показатель	1-я группа (интерферон + базисная терапия, n = 14)		2-я группа (базисная терапия, n = 10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АлАТ, ммоль/л (в норме до 0,68 ммоль/л)	2,4 ± 0,52	До 0,68	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,64
АсАТ, ммоль/л (в норме до 0,48 ммоль/л)	1,8 ± 0,64	До 0,48	1,6 ± 0,68	1,6 ± 0,68
<i>HbsAg</i> *	14	11	10	10
Антитела <i>HBs</i> *	0	3	0	0
<i>HbeAg</i> *	12	5	10	9
Антитела <i>HBe</i> *	0	7	0	1
ДНК <i>HBV</i> *	14	7	10	9

АлАТ – аланинаминотрансфераза;

АсАТ – аспатаминотрансфераза;

* число больных.

ремиссии. У двоих, изначально *HBeAg*-негативных, детей основной группы наблюдалась только клинико-биохимическая ремиссия на фоне циркуляции *HBsAg* и ДНК *HBV*.

Через 6 мес после прекращения интерферонотерапии у 2 детей 1-й группы и у 1 ребенка из 2-й группы произошло «ускользание» ремиссии: в сыворотке крови вновь определялись ДНК *HBV* и *HBeAg*, уровень аланинаминотрансферазы превышал норму в 2–3 раза. У больных, находившихся на базисной терапии, полной ремиссии инфекционного процесса обнаружено не было, лишь у 3 детей наблюдали клинико-биохимическую ремиссию.

Следует отметить, что прием препарата в течение 6 мес не привел ни к каким побочным явлениям, он одинаково хорошо переносился детьми разного возраста.

Таким образом, применение ректального α_2 -интерферона в терапии хронического вирусного гепатита В у детей в дозировке 3 000 000 МЕ на 1 м² поверхности тела привело к установлению клинико-биохимической ремиссии у всех больных, полной первичной и стабильной ремиссии болезни в половине и одной трети случаев соответственно. У детей, инфицированных *HBe*-отрицательным вирусом гепатита В, интерферонотерапия привела только лишь к частичной (клинико-биохимической) ремиссии. Возможно, для контингента, не ответившего на терапию препаратом, необходимо более длительное его применение, комбинированное использование с другими противовирусными средствами.

Литература

1. Ходжаев Ш.Х. Итоги и перспективы изучения закономерностей эпидемического и инфекционного процесса при вирусных гепатитах и арбовирусных инфекциях в Узбекистане. Журнал теоретической и клинической медицины 1999; 1: 14–6.
2. Glikberg F., Braver-Ostrovsky J., Ackerman Z. Very high prevalence of hepatitis B and C in Bukharian Jewesh immigrants to Israel. J Clin Gastroenterol 1997; 24: 30–3.
3. Иноятова Ф.И. Хронические вирусные гепатиты у детей. Ташкент: Абу Али Ибн Сино; 1997; 75–85.
4. Ивашкин В.Т. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колпроктологии 1998; 5: 57–60.
5. Ryff J.C. J Viral Hepatitis 1997; 4: 95–9.
6. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. и др. Педиатрия 1998; 1: 13–21.
7. Малиновская В.В. Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунореабилитации в педиатрической и акушерской практике. Int J Immunorehabilit 1998; 10: 76–85.
8. Craxi A., Almasio P., Schalm S. J Viral Hepatitis 1996; 3: 273–6.