

**Т.В. Строкова<sup>1</sup>, О.С. Гундобина<sup>1</sup>, А.Б. Галич<sup>1</sup>, Т.Б. Сенцова<sup>1</sup>, Е.Л. Туманова<sup>1</sup>, В.М. Сенякович<sup>1</sup>,  
А.С. Потапов<sup>1</sup>, Б.С. Каганов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> НИИ питания РАМН, Москва

## Лечение хронического гепатита В у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНА ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2А, ЛАМИВУДИН И ИХ КОМБИНАЦИЯ) У 85 ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В. ОЦЕНЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ АНАЛИЗОВ КРОВИ, ИССЛЕДОВАНИЙ НА МАРКЕРЫ ГЕПАТИТА В (ИФА, ПЦР), ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В, ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2А, ЛАМИВУДИН.

### Контактная информация:

Строкова Татьяна Викторовна,  
доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник  
гастроэнтерологического отделения  
с гепатологической группой Научного  
центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134-15-82  
Статья поступила 16.02.2007 г.,  
принята к печати 14.06.2007 г.

В структуре заболеваний детского возраста важное место занимают хронические болезни печени, характеризующиеся многообразием клинических форм, прогрессирующим течением с нередким исходом в цирроз печени и инвалидизацией больных. Хронические вирусные гепатиты являются одной из актуальных проблем современной гепатологии, что связано с высокой распространенностью данной патологии, медленным прогрессированием и формированием цирроза печени у 25–40% взрослых пациентов. Хронический гепатит В (ХГВ) — одна из главных проблем мирового здравоохранения. В настоящее время в России количество носителей вируса гепатита В (HBV) превышает 5 млн человек, рост заболеваемости отмечают, прежде всего, среди лиц в возрасте 15–30 лет [1].

Основа современного подхода к лечению хронических вирусных гепатитов различной этиологии — положение о том, что течение и исход процесса определяются активностью репликации вируса-возбудителя заболевания. В соответствии с этим основной задачей лечения хронических гепатитов, в том числе ХГВ, является снижение уровня вирусной репликации, вплоть до элиминации возбудителя. До настоящего времени основным препаратом для лечения хронических вирусных гепатитов остается интерферон альфа, так как он обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антифибротическим действием. Доказана эффективность препаратов интерферона при ХГВ [2]. В основе противовирусного эффекта интерферона альфа лежит ингибирующее влияние препарата на синтез вирусной ДНК, обусловленное активацией ряда ферментов, в том числе 2,5-олигоаденилатсинтазы и РНК-зависимой протеинкиназы, которые подавляют синтез вирусных белков. Иммуномодулирующее действие связано с повышением клеточного иммунного ответа за счет стимуляции активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров и повышения продукции цитокинов Т-лимфоцитами и макрофагами. Повышение экспрессии HLA I-го класса на мембране пораженных вирусом клеток стимулирует цитотоксический ответ иммунокомпетентных клеток, участвующих в формировании противовирусного иммунитета.

**T.V. Stroková<sup>1</sup>, O.S. Gundobina<sup>1</sup>, A.B. Galich<sup>1</sup>,  
T.B. Sentsova<sup>1</sup>, Ye.L. Tumanova<sup>1</sup>, V.M. Seniakovich<sup>1</sup>,  
A.S. Potapov<sup>1</sup>, B.S. Kaganov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Scientific Center of Children Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

THE ARTICLE DEMONSTRATES THE RESULTS OF THE CLINICAL EFFICIENCY AND TOLERANCE OF DIFFERENT ANTIVIRAL THERAPY SCHEMES (α-INTERFERON, LAMIVUDIN AND THEIR COMBINATION) AMONG CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B. THE COMPARATIVE RESEARCH INVOLVED 85 CHILDREN, WHO UNDERWENT THE EXAMINATION OF THE BIOCHEMICAL BLOOD ANALYSIS, HEPATITIS B MARKERS (ELISA, PCR), HISTOLOGICAL STUDY OF THE LIVER TISSUES.

**KEY WORDS:** CHILDREN, CHRONIC HEPATITIS B, α-INTERFERON, LAMIVUDIN.

## Treatment for the chronic hepatitis B among children

Перспективным препаратом для лечения ХГВ считают ламивудин, который является аналогом цитозина. Препарат подавляет репликацию HBV и ингибирует РНК-зависимую обратную транскриптазу HBV с последующим нарушением сборки частиц вириона [3].

Основные задачи противовирусной терапии при ХГВ включают подавление репликации HBV, нормализацию активности трансаминаз, уменьшение активности хронического воспалительного процесса в ткани печени. Показанием к лечению служит наличие ДНК HBV в сыворотке крови, повышенный уровень трансаминаз, наличие воспалительных изменений в ткани печени.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности и безопасности интерферона альфа-2а, ламивудина и их комбинации у детей с ХГВ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 1999 по 2005 г. в Научном центре здоровья детей РАМН под наблюдением находились 85 детей с диагнозом ХГВ в возрасте от 4-х до 16 лет. В зависимости от используемой схемы противовирусной терапии дети были разделены на 4 группы.

**I-я группа** — 13 детей, получавшие интерферон альфа-2а (Роферон-А, Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) по 5 млн ЕД/м<sup>2</sup> 3 раза в нед в течение 12 мес.

**II-я группа** — 35 детей, получавшие ламивудин (Зеффикс, Глаксо Вэлком Оперэйшенс, Великобритания) по 3 мг/кг (не более 100 мг/сут) в течение 12 мес.

**III-я группа** — 23 ребенка, получавшие комбинированную терапию (ламивудин и интерферон альфа-2а в указанных выше дозах). Курс лечения ламивудином составлял 12 мес, интерферон альфа-2а назначали с 3-го мес от начала противовирусной терапии.

Противовирусные препараты назначали на фоне базисной терапии и лечения сопутствующей патологии органов желудочно-кишечного тракта (дискинезии желчного пузыря, хронического гастродуоденита), аллергических заболеваний, патологии уха, горла, носа.

**IV-ю группу** составили 14 детей, получавших базисную и симптоматическую терапию.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, предполагаемой длительности инфицирования (табл. 1). Среди обследованных пациентов преобладали дети школьного возраста — 78 человек (91,7%).

До начала наблюдения у 39 пациентов [5 (38,5%) детей I-й группы, 14 (40%) — II-й группы, 10 (43,5%) — III-й группы, 10 (47,6%) — IV-й группы] отмечали жалобы на слабость, быструю утомляемость, диспептические явления. Умеренное уплотнение и увеличение печени (на 1–4 см из-под края реберной дуги) отмечено у 31 (36,5%) ребенка, селезенки — у 7 (8,2%) детей. Состояние всех пациентов было клинически стабильным.

В начале исследования активность ферментов [аланин аминотрансферазы (АЛТ), аспартат аминотрансферазы (АСТ)] в сыворотке крови была повышена у 13 (100%) пациентов I-й группы, 30 (85,7%) — II-й группы, 18 (78,3%) — III-й группы, 10 (71,4%) — IV-й группы.

Индекс гистологической активности *Knodell* составил, в среднем,  $4,7 \pm 0,9$ ,  $5,4 \pm 0,6$ ,  $6,9 \pm 0,7$  и  $5,7 \pm 1,3$  балла в I–IV-й группах соответственно, что соответствует минимальной степени активности хронического гепатита [4].

В крови у всех детей методом ИФА были выявлены HbsAg, HbeAg, анти-HBc, методом ПЦР — ДНК HBV.

Эффективность противовирусной терапии оценивали по биохимическим показателям и данным ПЦР. Критерии оценки противовирусной терапии были следующими.

- ◆ Первичная ремиссия: нормализация активности трансаминаз и элиминация ДНК HBV на фоне терапии.
- ◆ Стабильная ремиссия: сохранение достигнутых результатов в течение 6 мес после отмены терапии.
- ◆ Длительная ремиссия: сохранение достигнутых результатов в течение 12 мес после отмены терапии.
- ◆ Отсутствие ремиссии: сохранение повышенной активности трансаминаз и репликации вируса [1].

**Таблица 1.** Клинико-лабораторные показатели у детей с ХГВ до начала лечения (n = 85)

Показатель	I-я группа (n = 13)	II-я группа (n = 35)	III-я группа (n = 23)	IV-я группа (n = 14)
Возраст, лет	11,2 ± 0,7	10,8 ± 0,6	10,3 ± 0,9	11,1 ± 0,6
Пол (девочки/мальчики)	4/8	12/23	4/19	5/16
Длительность инфицирования, лет	8,4 ± 1,3	7,8 ± 0,7	7,3 ± 0,8	8,6 ± 0,5
Печень:				
не пальпируется	10	20	15	9
выступает из-под ребра	3	15	8	5
Селезенка:				
не пальпируется	13	32	20	13
выступает из-под ребра	0	3	3	1
Общий билирубин, мкмоль/л	17,1 ± 1,7	16,6 ± 8,1	13,6 ± 0,8	14,2 ± 0,9
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,7 ± 0,5	1,9 ± 2,1	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,7
АСТ, ЕД/л	89,1 ± 17,8	77,1,9 ± 12,8	78,5 ± 12,3	48,4 ± 8,3
АЛТ, ЕД/л	117,8 ± 28,7	117,6 ± 21,2	98,2 ± 14,8	72,8 ± 11,6
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	331,9 ± 52,1	287,7 ± 23,1	235,3 ± 22,6	212,7 ± 21,7
γ-Глутамил транспептидаза, ЕД/л	25,8 ± 5,8	18,9 ± 2,1	23,3 ± 3,3	21,2 ± 3,2
HbsAg (+)	13	35	23	21
HBeAg (+)	13	35	23	14
ДНК HBV	13	35	23	21
Индекс гистологической активности, баллы	4,7 ± 0,9	5,4 ± 0,6	6,9 ± 0,7	5,7 ± 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне различных схем терапии во всех группах произошло уменьшение активности трансаминаз (рис. 1). До начала противовирусной терапии активность АЛТ в I-й, II-й, III-й, IV-й группах составляла  $117,8 \pm 28,7$ ,  $117,6 \pm 21,2$ ,  $96,4 \pm 14,2$ ,  $69,7 \pm 10,0$  ЕД/л соответственно, через 12 мес наблюдения —  $56,3 \pm 7,1$ ,  $40,7 \pm 3,8$  ( $p < 0,01$ ),  $44,8 \pm 8,2$  ( $p < 0,05$ ),  $42,2 \pm 4,2$  ЕД/л соответственно. Снижение активности ферментов отмечено у 9 из 13 детей с исходно повышенным их уровнем в I-й группе (в том числе у 4-х — до нормальных значений). Лечение ламивудином привело к снижению активности АСТ, АЛТ у 26 из 30 детей, в том числе до нормы у 22 (62,8%) человек. При использовании комбинированной схемы противовирусной терапии уменьшение активности трансаминаз зарегистрировано у 15 из 18 детей, в том числе у 10 (55,5%) до нормальных значений. У 3-х детей из I-й, 3-х из II-й и 3-х из III-й группы с изначально повышенной активностью трансаминаз на фоне интеркуррентных заболеваний (острые респираторные инфекции, острый бронхит) отмечали транзиторный подъем активности АЛТ в 3–4 раза выше нормы (в среднем до  $86,7 \pm 9,9$  ЕД/л). В группе сравнения наблюдали уменьшение активности АЛТ у всех детей с ее исходно повышенным уровнем, у троих из них была выявлена нормализация данного показателя через 6 мес от начала исследования. Биохимическая ремиссия сохранялась у всех пациентов до окончания периода наблюдения. У больных с исходно нормальными значениями активности ферментов уровень АЛТ и АСТ в течение всего исследования оставался в пределах нормы.

В целом, включая детей с исходно нормальной активностью трансаминаз в крови, по окончании противовирусной терапии биохимическая ремиссия зарегистрирована у 30,8% детей I-й группы, у 80% детей II-й группы, у 52,2% пациентов III-й группы и у 50% больных IV-й группы. Эти данные соответствуют результатам ряда работ, свидетельствующих о том, что биохимическую ремиссию на фоне терапии препаратами интерферонов отмечают у 30–65% детей, при лечении ламивудином — у 65–83% взрослых пациентов и у 57–76% детей с ХГВ [3, 5, 9]. Результаты динамического наблюдения за HBV ДНК-позитивными больными, получавшими различные схемы терапии, показали, что на фоне лечения происходило снижение репликации HBV вплоть до полного исчезновения ДНК HBV у части больных (рис. 2). Через 6 мес после на-

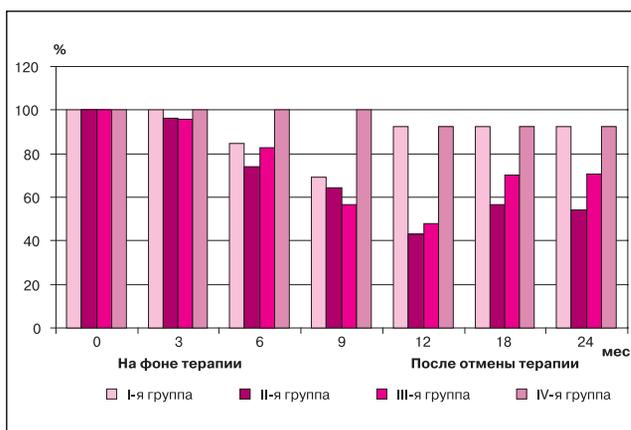
чала лечения ДНК HBV в сыворотке крови не была обнаружена методом ПЦР у 1 (7,7%) из 13 детей I-й группы, у 8 (25,8%) из 31-го ребенка II-й группы, у 4-х (17,4%) из 23 детей III-й группы. Через 12 мес терапии первичная вирусологическая ремиссия была зарегистрирована у 4 (33,7%), 20 (57,1%) и 12 (52,2%) пациентов I-й, II-й и III-й групп соответственно. В группе сравнения через 12 мес от начала исследования элиминация ДНК HBV и сероконверсия (исчезновение HbeAg и появление анти-HBe) отмечена только у 1 (7,1%) ребенка. По данным литературы, вирусологическую ремиссию при лечении интерфероном наблюдают в 26–30% случаев [2]. По результатам ряда исследований, уменьшение репликации HBV при лечении ламивудином отмечают у взрослых пациентов с ХГВ в 90–100% случаев [8], а устойчивое исчезновение ДНК HBV — в 44–62% [10, 11]. У детей с ХГВ снижение репликации HBV при лечении ламивудином регистрируют в 96–99% случаев, причем снижение репликативной активности HBV наблюдают уже через 1–3 мес от начала терапии, что соответствует результатам нашего исследования. По данным некоторых авторов, среди их пациентов не было ни одного ребенка с ХГВ, у которого лечение ламивудином оказалось бы абсолютно неэффективным. У детей первичную вирусологическую ремиссию достигают в 56–84% случаев, стойкую вирусологическую ремиссию — в 53–61% [2, 12]. У детей, не достигших первичной ремиссии, отмечают частичную ремиссию (нормализация или снижение активности АЛТ и уменьшение концентрации ДНК HBV в сыворотке крови не менее чем в 2 раза) [13].

В литературе приводят противоречивые данные об эффективности комбинированной схемы лечения детей с ХГВ. Ряд авторов считает, что ее эффективность не выше таковой монотерапии ламивудином [14]. В то же время существуют данные, что у взрослых пациентов частота сероконверсии в системе HbeAg/анти-HBe на фоне 6-месячной терапии препаратами интерферонов и ламивудином была выше, чем при монотерапии ламивудином в течение 1-го года (33 и 15% соответственно) [15, 16]. Снижение концентрации ДНК HBV до неопределяемого уровня при этом наблюдали у 85 и 68% пациентов соответственно. При сравнении результатов лечения ХГВ у детей интерфероном альфа-2а в течение 6 мес и комбинацией интерферона альфа-2а с ламивудином частота ответа на проводимую терапию была одинакова в обеих

Рис. 1. Динамика АЛТ на фоне различных схем терапии



Рис. 2. Динамика концентрации HBV ДНК у детей с ХГВ на фоне различных схем терапии



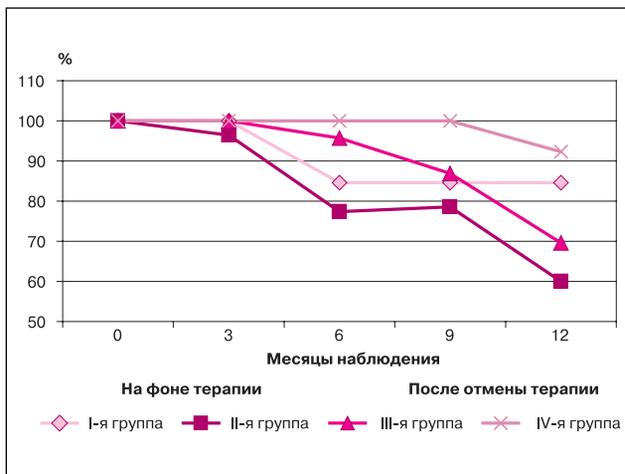
группах, изменение дозирования не приводило к изменению результатов [17, 18]. Тем не менее использование комбинации ламивудина и интерферонов приводило к элиминации ДНК HBV у 77,8–89,3% детей через 6 мес терапии, в то время как при лечении ламивудином — у 41,4–68,9% детей в те же сроки. При этом сероконверсию по HbeAg наблюдали в 22,2–35,7 и 13,8–10,3% случаев соответственно [19, 20].

По результатам нашего исследования, эффективность комбинированной схемы лечения детей с ХГВ было статистически значимо выше таковой монотерапии интерфероном альфа-2а и сопоставима с эффективностью монотерапии ламивудином. Отсутствие различий в частоте вирусологической ремиссии мы связываем с включением в эту группу 7 (30,4%) детей с лимфопротеративными заболеваниями в анамнезе, тогда как в группе, получавшей ламивудин, было только 3 (8,6%) таких ребенка. Известно, у этих пациентов отмечают исходно низкую концентрацию фермента 5-нуклеотидазы (5Н), регулирующего функции макрофагов за счет участия в гидролизе нуклеиновых кислот клеток в процессе их фагоцитоза и восприятия клетками сигналов из окружающей среды [20].

По данным литературы, спонтанная элиминация HBV ДНК происходит в 6–10% наблюдений [2, 12], что не противоречит результатам нашего исследования.

Мы наблюдали сероконверсию в системе HbeAg/анти-HBe (рис. 3) по окончании терапии у 2-х (15,4%) детей I-й группы, 14 (40%) детей II-й группы и 7 (30,4%) детей III-й группы, что соответствует результатам аналогичных исследований у взрослых пациентов. Наблюдаемую тенденцию к замедлению темпа сероконверсии HbeAg на анти-HBe, по сравнению с темпами элиминации ДНК HBV из сыворотки крови, можно объяснить основным механизмом противовирусного действия ламивудина, а именно способностью к подавлению репликации HBV. HbeAg-сероконверсия является вторичным процессом и обусловлена снижением интенсивного синтеза HbeAg как одного из основных показателей репликации HBV на фоне нарушения сборки частиц вируса [6, 11]. Таким образом, противовирусная терапия оказывает косвенное воздействие на сероконверсию (посредством снижения вирусной нагрузки). Кроме того, сероконверсия не происходит при ХГВ, вызванном pre-core-мутантным штаммом вируса [7]. По данным ряда исследований, сероконверсию на фоне 12-месячной терапии ламивудином наблюдают в 18–21% наблюдений у взрослых и в 13–37% случаев у детей [1, 3, 11, 23]. При этом отмечают, что чем меньше активность АЛТ, тем реже происходит сероконверсия HbeAg на анти-Hbe, и, наоборот, при повышении активности трансаминаз более чем в 5 раз, по сравнению с нормой, частота стойкого исчезновения HbeAg и появления анти-Hbe достигает 38–80% [24]. Исследование, проведенное в Европе у взрослых с ХГВ, показало, что у 40% больных после 3-х лет применения ламивудина частота сероконверсии достигла 65% [10]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Азии, частота появления анти-Hbe повышается с 17% при продолжительности лечения 1 год, до 27, 33 и 47% при продолжительности терапии 2, 3 и 4 года соответственно. В последнее время появились исследования, демонстрирующие, что эффективность терапии ламивудином у детей с ХГВ зависит от ее продолжительности. По данным А.Р. Рейзис, через 1–3 года после окончания терапии у больных, получавших препарат в течение 12 мес, ста-

**Рис. 3.** Показатели сероконверсии в системе HBeAg/анти-HBe у детей с ХГВ, находящихся на различных схемах терапии



бильная ремиссия была зарегистрирована в 53% случаев, при длительности лечения 18 мес этот показатель составил 71,4%, 24 мес — 100% [13]. Таким образом, 12-месячный курс терапии ламивудином у детей с ХГВ так же, как и при лечении взрослых, по-видимому, следует считать начальным и недостаточным и общий курс терапии следует продлевать до 3–4-х лет.

Катамнестическое обследование в I-й группе пациентов выявило возобновление репликации вируса после отмены терапии у 3-х из 4-х детей, достигших первичной ремиссии. Во II-й группе рецидив HBV-репликации в течение 6 мес после окончания терапии мы наблюдались у 6 из 16 больных (37,5%). Через 12 мес после отмены препарата новых случаев возобновления репликации HBV не выявлено. У 1-го ребенка произошла элиминация вирусной ДНК через 12 мес после отмены терапии ламивудином. В III-й группе детей через 6 мес после отмены терапии рецидив репликации HBV произошел у 4-х из 10 детей (40%), поступивших на катамнестическое обследование. Через 12 мес после отмены лечения новых случаев возобновления репликации HBV не выявлено. При рецидиве репликации HBV активность трансаминаз в крови оставалась в пределах нормальных значений. Таким образом, в I-й, II-й и III-й группах детей с ХГВ, получавших различные схемы терапии, при катамнестическом обследовании ДНК HBV в сыворотке крови не обнаружены у 1-го из 13 (7,7%), 10 из 23 (43,5%), 6 из 20 (30%) пациентов через 6 мес, и у 1-го из 13 (7,7%), 11 из 23 (47,8%), 5 из 17 (29,4%) больных, поступивших на обследование через 12 мес после отмены терапии соответственно (табл. 2). Стабильная ремиссия в I-й, II-й, III-й группах зарегистрирована у 1-го из 4-х (25%), 10 из 16 (62,5%), 6 из 10 (60%) детей соответственно, длительная ремиссия — у 1-го из 4-х (25%), 11 из 16 (68,7%), 4-х из 8 (50%) пациентов соответственно. Первичная, стабильная и длительная ремиссия в группе сравнения выявлена у 1-го из 14 детей (7,1%).

В литературе описаны случаи выраженного обострения заболевания после отмены терапии, при рецидиве репликации вируса [25]. В нашем исследовании при рецидиве репликации HBV активность трансаминаз, концентрации билирубина, общего белка в сыворотке крови, показатели протеинограммы оставались в пределах нормы.

По данным ряда исследований, частота рецидивов HBV-репликации после отмены терапии ламивудином у взрослых составляет 38–49%, у детей — 42–47% [8, 23, 24].

**Таблица 2.** Оценка прогностических факторов эффективности противовирусной терапии у детей с ХГВ

Прогностические факторы	Интерферон альфа-2а (n = 13)		Ламивудин (n = 35)		Ламивудин + интерферон альфа-2а (n = 23)	
	положительный эффект	нет эффекта	положительный эффект	нет эффекта	положительный эффект	нет эффекта
Женский пол	0	4	7	5	3	1
Мужской пол	4	5	13	10	9	10
Возраст, лет	11,7 ± 0,6	11,0 ± 0,8	10,7 ± 0,7	11,1 ± 1,1	7,6 ± 1,2	10,8 ± 1,5
Длительность инфицирования, лнт	7,8 ± 1,7	9,7 ± 1,9	7,5 ± 0,9	8,1 ± 0,9	6,7 ± 1,1	7,8 ± 1,2
АЛТ, ЕД/л	133,5 ± 42,8	86,5 ± 8,6	149,6 ± 37,1	79,7 ± 10,1	118,7 ± 22,0	67,3 ± 11,6
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	317,5 ± 52,9	341,5 ± 83,5	263,4 ± 18,2	316,8 ± 45,9	253,1 ± 33,6	209,7 ± 25,9
γ-Глутамил транспептидаза, ЕД/л	21,2 ± 4,4	29,4 ± 10,1	15,6 ± 1,1	23,1 ± 4,2	23,2 ± 4,8	23,5 ± 4,4
Железо, мкмоль/л	18,2 ± 4,2	15,7 ± 3,7	8,5 ± 1,5	9,3 ± 1,9	14,1 ± 2,2	24,4 ± 4,6
Индекс гистологической активности, баллы	5,5 ± 0,5	3,2 ± 0,4	6,4 ± 0,9	4,6 ± 0,7	6,3 ± 1,1	7,8 ± 0,6

Исчезновения HBsAg из сыворотки крови больных с ХГВ в ходе данного исследования не было зарегистрировано ни в одной группе.

В настоящее время серьезной проблемой при терапии ламивудином является появление ламивудин-резистентных мутантных форм HBV, которые обнаруживают у 14–32% больных через 6–12 мес лечения [26]. Появление мутации обусловлено изменением последовательности аминокислотных остатков в одном из участков молекулы ДНК полимеразы вируса [YMDD: тирозин (Y) — метионин (M) — аспарат (D) — аспарат (D)]. При появлении YMDD-мутантного штамма вируса происходит нарушение взаимодействия между ламивудином и ДНК-полимеразой, причем функция последней при этом сохраняется. Вследствие этого YMDD-штамм может размножаться в присутствии ламивудина [27]. Мутантный штамм размножается менее активно, по сравнению с «диким», поэтому на фоне нормального размножения «дикого» штамма мутантный штамм находится в значительном меньшинстве. Применение ламивудина подавляет репликацию «дикого» штамма, создавая тем самым условия для размножения мутантного штамма [28]. Возникновение YMDD-мутанта HBV сопровождается усилением вирусной репликации и, у части больных, — возрастанием активности АЛТ, несмотря на продолжающееся лечение ламивудином [26]. Выявление клинических или лабораторных признаков обострения хронического процесса можно рассматривать как косвенный признак произошедшей мутации [7, 27, 28]. По данным ряда исследований, YMDD-обусловленная резистентность к ламивудину развивается после 6–9 мес терапии, частота ее появления коррелирует с длительностью лечения препаратом. Через 1 год лечения эту мутацию обнаруживают у 19–20,5% детей, то есть реже, чем у взрослых (14–32% случаев) [7, 9].

В нашем исследовании у 1-го больного II-й группы и 1-го ребенка из III-й группы, достигших вирусологической ремиссии через 6 и 9 мес от начала противовирусной терапии, на фоне продолжающегося лечения произошло возобновление репликации HBV (ранний рецидив), что может быть расценено как проявление YMDD-мутации вируса. При этом активность трансаминаз в крови у данных пациентов оставалась в пределах нормы.

Для прогнозирования результатов противовирусного лечения предложены предикторы эффективности терапии [1]. Полученные в ходе настоящего исследования результаты были проанализированы нами с учетом известных прогностических факторов, оказывающих влияние на результаты лечения больных ХГВ: продолжительность инфицирования, пол, исходная активность трансаминаз в крови и уровень вирусной репликации. Неблагоприятными факторами прогноза эффективности лечения считают мужской пол, продолжительность инфицирования более 2-х лет, низкую активность трансаминаз в крови, высокий уровень виремии, выраженные гистологические изменения в печени [9].

Наряду с эффективностью различных схем противовирусной терапии детей с ХГВ мы оценивали ее безопасность. Наиболее частым побочным эффектом, наблюдавшимся у всех больных I-й и III-й групп, было повышение температуры тела до 37,5–40°C, которое купировали приемом парацетамола. Как правило, у большинства пациентов после 2–7 инъекций (в среднем 3,7 ± 0,5) в I-й группе и после 2–10 инъекций (в среднем 4,1 ± 0,7) в III-й группе температура тела не поднималась. У 2-х пациентов III-й группы повышение температуры тела до субфебрильных значений сохранялось в течение всего периода лечения. У 7 детей I-й и III-й групп отмечали однократную рвоту при проведении первый двух инъекций интерферона альфа-2а. Снижение аппетита в I-й и III-й группах наблюдали соответственно у 25 и 17,4% больных, уменьшение массы тела на 5 ± 1,2 и 4,8 ± 1,7 кг — у 25 и 21,7% детей. Астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость) выявлен у 11, миалгии — у 18, артралгии — у 11, частичное выпадение волос — у 8 пациентов, получавших интерферон альфа-2а. Из редких побочных эффектов терапии интерфероном альфа-2а мы наблюдали кардиотоксический эффект, проявлявшийся в форме непостоянной умеренной тахикардии у 3-х больных (специфического лечения не потребовалось). Снижение количества тромбоцитов в крови до 98–134 × 10<sup>9</sup>/л (в среднем 114,5 ± 9,8 × 10<sup>9</sup>/л) выявлено у 33,3% детей I-й группы, до 118–120 × 10<sup>9</sup>/л — у 8,7% детей III-й группы. Клинических признаков геморрагического синдрома мы не наблюдали ни у одного ребенка. Снижение содержания лейкоцитов в крови об-



# ПЕГАСИС®

Пэгинтерферон альфа -2а (40кДа)

## Хронический гепатит С

- **Высокая частота устойчивого вирусологического ответа (УВО), в том числе:**
  - при 1 генотипе HCV
  - при компенсированном циррозе печени
  - при нормальном уровне АЛТ
  - при ко-инфекции ВИЧ и HCV
- **Длительное сохранение ответа на лечение**
- **Прогнозирование УВО на 12 неделе лечения**
- **Уменьшение степени фиброза печени**
- **Улучшение качества жизни**

## Хронический гепатит В

- **Наиболее высокая частота:**
  - HBeAg сероконверсии
  - HBV ДНК супрессии
  - нормализации АЛТ
- **Возможность HBsAg сероконверсии**
- **Более высокая эффективность по сравнению со стандартным интерфероном и ламивудином**

- **Хорошая переносимость при длительном лечении**
- **Простота и удобство применения**
  - Готовый раствор для инъекций
  - Фиксированная доза 1 раз в неделю независимо от массы тела



Roche

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн -Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 125445 Москва, ул. Смольная, 24Д  
Бизнес-центр «Меридиан»  
Тел.: +7 (495) 258 -27-77  
Факс.: +7 (495) 258 -27-71  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

Рег. удостоверение: П № 013704/01 от 24.08.2005

наружено у 58,3 и 26,1% пациентов I-й и III-й групп соответственно (в I-й группе — до  $1,2-3,9 \times 10^9$ /л, в среднем  $3,2 \pm 0,4 \times 10^9$ /л; во II-й группе — до  $3,1-3,8 \times 10^9$ /л, в среднем  $3,5 \pm 0,1 \times 10^9$ /л), у 4-х пациентов имело место присоединение бактериальных инфекций (фурункулез). Увеличение активности  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови (в среднем до  $141,7 \pm 5,9$  ЕД/л) выявлено у 4-х детей III-й группы и у 1-го (2,8%) ребенка II-й группы. Клинических проявлений острого панкреатита не обнаружено ни у одного ребенка. Побочные эффекты были транзиторными, исчезали на фоне или после прекращения терапии, ни в одном случае не возникла необходимость в снижении дозы препарата.

Для оценки прогноза эффективности противовирусной терапии мы провели анализ исхода лечения в соответствии с известными предикторами (табл. 2). Возраст и

предполагаемая продолжительность инфицирования у детей с положительным эффектом терапии не были статистически значимо ниже, чем у детей с отсутствием эффекта от лечения. У пациентов с хорошим ответом на проводимое лечение активность АЛТ в крови был выше, а активность щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамил транспептидазы, концентрация железа в сыворотке крови — ниже. Индекс гистологической активности был выше в группах детей, достигших первичной ремиссии заболевания. В основных группах детей преобладали мальчики, средняя продолжительность HBV-инфекции составила более 2-х лет, преобладала исходно невысокая активность трансаминаз. Исходя из этих данных, частоту достижения первичной, стабильной и длительной вирусологической ремиссии, а также уровень рецидивов HBV-репликации можно считать закономерными.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Каганов Б.С., Учайкин В.Ф. и др. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей. Пособие для врачей. — М., 2003. — 84 с.
2. Sokal E.M., Conjeevaram H.S., Roberts E.A. et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial // *Gastroenterology*. — 1998. — V. 114. — P. 988–995.
3. Sokal E., Roberts E.A., Mieli-Vergani G. et al. A dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*. — 2000. — V. 44, № 3. — P. 590–597.
4. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. — 1981. — V. 1. — P. 431–435.
5. Roberts E.A. Why treat chronic hepatitis B in childhood with interferon  $\alpha$  // *Gut*. — 2000. — V. 46. — P. 591–593.
6. Lai C.L., Ching C.K., Tung A.K. et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial // *J. Hepatology*. — 1997. — V. 25, № 1. — P. 241–244.
7. Lai C.L., Chien R.N., Leung N.W.Y. et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 339, № 2. — P. 61–68.
8. Liaw Y. Results of lamivudine trial in Asia // *Hepatology. EASL*. — 2003. — V. 39. — P. 106–110.
9. Bortolotti F. Treatment chronic hepatitis B in children // *Hepatology. EASL*. — 2003. — V. 39. — P. 200–205.
10. Chuan-Mo Lee, Sheng-Nan Lu. et al. Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation // *J. Hepatology*. — 2002. — P. 669–674.
11. Neves F., Main J., Honkoop P. et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a six month randomized dose-ranging study // *Gastroenterology*. — 1997. — V. 113. — P. 1258–1263.
12. Bortolotti F., Jara P. Interferon treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in european children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1999. — V. 29, № 2. — P. 163–163 p.
13. Рейзис А.Р. Противовирусное лечение хронического гепатита В у детей и подростков // *Рос. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, № 3. — С. 42–46.
14. Ивашкин В.Т. Комбинированное лечение хронического гепатита В // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 1999. — № 5. — С. 57–58.
15. Schalm S. Combination therapy for chronic hepatitis B // *Hepatology. EASL*. — 2003. — V. 39. — P. 146–150.
16. Barbaro G., Zechini F., Pellicelli A.M. et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial // *J. Hepatology*. — 2001. — V. 35. — P. 406–411.
17. Dikici B., Bosnak V. Lamivudine and alfa-interferon combination treatment of children with chronic hepatitis B // *Pediatr. Int.* — 2002. — V. 44, № 5. — P. 517–521.
18. Schiff E.R., Dienstag J.L. et al. Lamivudine and 24 week of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders // *J. Hepatology*. — 2003. — V. 38. — P. 818–826.
19. Kutlu T., Cullu F., Erkan T. et al. Lamivudine and alpha interferon combination therapy for chronic hepatitis B infection in children: a preliminary trial // *J. Ped. Gastroenterol. and Nutrition*. — 2000. — V. 31. — abstr. 444.
20. Kocak N., Ozen H., Saltik I.N. et al. Comparison of lamivudine (LMV) with LMV+interferon (IFN) — A treatment in children with chronic hepatitis B (CHB) who were nonresponders to previous IFN-A treatment // *J. Ped. Gastroenterology and Nutrition*. — 2000. — V. 31. — abstr. 1063. — S. 271.
21. Нисевич Н.И., Харламова Ф.С., Чередниченко Т.В. и др. Значение функционального состояния мононуклеарных фагоцитов и комплемента в формировании внепеченочной персистенции вирусов у детей с хроническими гепатитами В и D // *Педиатрия*. — 1996. — № 2. — С. 31–35.
22. Sokal E., Kelly D. An international double-blind placebo-controlled trial of lamivudine in 286 children with chronic hepatitis B // *Hepatology*. — 2001. — V. 34. — P. 23A.
23. Kosak N., Saltik I.N., Ozen H. et al. Lamivudine treatment for children with interferon refractory chronic hepatitis B // *Hepatology*. — 2000. — V. 31, № 2. — P. 545–546.
24. Torre D. interferon-alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A meta analysis // *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — V. 23. — P. 131–137.
25. Honkoop P., de Man R.A., Niesters H.G., Zondervan P.E. Acute exacerbation of chronic hepatitis B after withdrawal of lamivudine therapy // *Hepatology*. — 2000. — V. 32, № 3. — P. 635–639.
26. Gauthier J., Bourne E.J., Lutz M.W. et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine // *J. Infect. Dis.* — 1999. — V. 180, № 6. — P. 1757–1762.
27. Абдрахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит В и D. Учебно-методическое пособие для врачей. — М., 2004. — 38 с.
28. Yen C.T., Chien R.N., Chu C.M. et al. Clearance of original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy // *J. Hepatology*. — 2000. — V. 31, № 6. — P. 1318 p.