

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Ю.В. Лобзин, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина, Н.А. Ефремова, М.Я. Котив, А.Л. Мукомолова
 Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
 Санкт-Петербург

New diagnostic and treatment perspectives of children's hepatic lesions

Yu.V. Lobzin, L.G. Goryacheva, N.V. Rogozina, N.A. Efremova, M.Ya. Kotiv, A.L. Mukomolova
 Research Institute of Children Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлены современные возможности диагностики заболеваний печени у детей: определение avidности антител к вирусам гепатита А, С для выявления раннего инфицирования, разработка панелей неинвазивных сывороточных маркеров фиброза и внедрение эластографии печени как альтернативы пункционной биопсии. Указаны перспективные направления в терапевтической тактике вирусных гепатитов у детей, связанные с использованием комбинированных схем парентеральных интерферонов (ИФ), в том числе пегилированных, в сочетании с аналогами нуклеоз(т)идов, индукторов ИФ.

Ключевые слова: avidность, неинвазивные маркеры фиброза, эластография печени, интерфероны, пегинтерфероны, нуклеоз(т)иды, лечение, дети.

Проблема диагностики поражений печени и их лечения в детском возрасте, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в области гепатологии за последние десятилетия, остается по-прежнему актуальной. Это связано, прежде всего, с многообразием этиологических форм заболевания, трудностью диагностики, особенно генетически наследуемой патологии, с ограничением использования в педиатрии ряда инструментальных методов исследования и лекарственных препаратов. В силу своих функциональных и морфологических особенностей печень становится объектом поражения при многих инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Известно более ста болезней человека, сопровождающихся явным патологическим вовлечением печени с соответствующей клинической симптоматикой и нарушениями печеночных функций, выявляемыми при лабораторных исследованиях.

Классификации болезней печени

Все заболевания печени подразделяют на 3 большие группы:

1. Паренхиматозные.

Abstract. This review presents the current possibilities of diagnosis of children's liver disease: to define avidity of antibodies to hepatitis A, C for detection early infection, the development of non-invasive panel of serum markers of fibrosis and the introduction of elastography liver, as an alternative to needle biopsy. Indicated promising directions in the therapeutic tactics of viral hepatitis in children associated with the use of combined schemes of parenteral interferon (IF), including pegylated, in conjunction with similar nukleoz(t)ides, IF inducers.

Key words: avidity, non-invasive markers of fibrosis, elastography liver, interferons, peginterferons, nukleoz(ti)des, treatment, children.

2. Печеночно-билиарные:

– внепеченочная обструкция желчевыводящих путей;

– холангиты.

3. Сосудистые:

– тромбоз печеночных вен;

– тромбоз портальной вены;

– артерио-венозные мальформации.

В детском возрасте чаще всего регистрируются паренхиматозные поражения, классификация которых представлена в таблице.

Классификация паренхиматозных заболеваний печени

Диффузные воспалительные заболевания печени: гепатиты (острые, хронические); циррозы
Инфильтративные поражения: гликогенозы, амилоидозы, липидозы, нулематозы,
Функциональные нарушения, сопровождающиеся желтухой: синдром Жильбера, Криглер – Найяра, Дабина – Джонсона, Ротора, холестаз беременных и рецидивирующий доброкачественный холестаз
Объемные образования: ГЦК, метастатические поражения, абсцессы, кисты

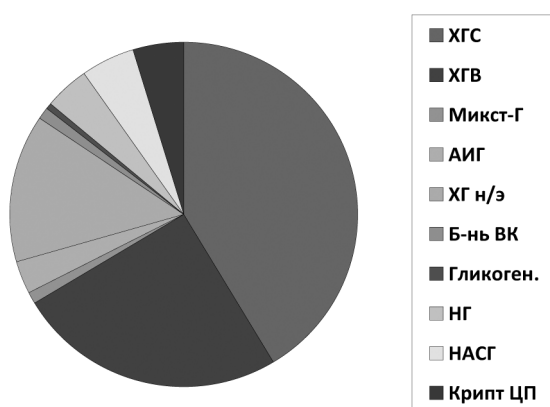
Безусловно, среди диффузных воспалительных поражений лидирующая роль принадлежит вирусным гепатитам. В последние годы наметилась отчетливая тенденция к снижению заболеваемости острыми гепатитами, особенно А и В, что связано с цикличностью течения гепатита А (ГА), уменьшением количества детского населения, в том числе и посещающего детские дошкольные учреждения, с повышением санитарно-гигиенического уровня населения, улучшением системы противоэпидемических мероприятий и социально-экономических факторов, с введением вакцинации против ГВ в календарь прививок. За последние годы показатели заболеваемости ГА у детей снизились в 5,6 раза (2000 г. – 128,2; 2008 г. – 22,7 на 100 тыс. нас.), а в некоторых регионах и более (Санкт-Петербург: 2000 г. – 255,3, 2008 г. – 17,5 на 100 тыс. нас. – в 14,6 раза). Тем не менее, он по-прежнему остается ведущим и на его долю приходится 90,3–92,4% всех случаев острого гепатита, тогда как на ГВ и ГС – всего 2,7–3%. Показатели заболеваемости парентеральными ГВ и С, как острыми (0,28 и 0,51 на 100 тыс. нас), так и хроническими (1,03 и 1,90 на 100 тыс. нас.), у детей достаточно низкие. Однако это совсем не значит, что окончательная победа над этими вирусами близка, поскольку остается высокой частота носительства HBsAg и анти-HCV и среди взрослых (36,3 и 87,5 на 100 тыс. нас.), и среди детей (11,95 и 4,42 на 100 тыс. нас.). Эти данные свидетельствуют о существовании огромного потенциального резервуара инфекций. В данных условиях возрастает роль естественных путей распространения инфекций, в том числе и от матери к ребенку. По данным НИИ детских инфекций, частота перинатального инфицирования ГС уве-

личилась с 7,2 до 10%. Диагностика и лечение гепатитов в первые месяцы жизни ребенка остается сложной задачей, поскольку в большинстве случаев болезнь приобретает первично-хронический характер течения.

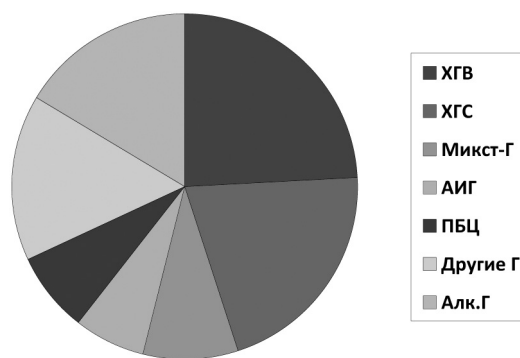
Структура хронических гепатитов (ХГ) у детей имеет некоторые отличия от взрослых (рис. 1). По данным НИИДИ, вирусные гепатиты составляют 69,6%, значительно реже регистрируются микст-гепатиты (1,4%), неалкогольные стеатогепатиты (5,9%). Неонатальные гепатиты выявляются в 4,2% случаев, аутоиммунные – в 3%, ХГ при обменных наследственных заболеваниях (болезнь Вильсона – Коновалова, гликогенозы и др.) – в 1,9%. На долю криптогенных циррозов печени приходится 1,2%, и у 14,4% больных этиология гепатита остается не расшифрованной.

Диагностика заболеваний печени

Диагностика базируется на совокупности клинических, биохимических, вирусологических, иммунологических, инструментальных и патоморфологических методах исследования. Следует отметить, что клиническая картина заболевания у детей часто бывает малосимптомной, стертой, даже при острых гепатитах. Соотношение желтушных и безжелтушных форм достигает 1:15–1:20. На первый план выступают астеновегетативный, диспептический, смешанный синдромы и гепатомегалия. При хронических поражениях печени в детском возрасте экстрапеченочные кожные знаки, симптомы печеночно-клеточной недостаточности также регистрируются редко. Решающими в диагностике являются биохимические и вирусологические методы исследования.



Данные НИИДИ, Санкт-Петербург, 2009



Данные клиники им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова, Москва, 2001

Рис. 1. Этиологическая структура хронических гепатитов у детей и взрослых

Биохимическая диагностика

Использование рутинных биохимических методов исследования позволяет оценить степень цитолиза (АлТ, АсТ, прямой билирубин), желтухи (общий билирубин и его фракции), печеночно-клеточной недостаточности (общий белок, альбумин, протромбиновый индекс, холестеринэстераза), холестаза (щелочная фосфатаза, γ -ГТП, холестерин), определение маркеров вирусов гепатита (анти-HAV IgM, HBsAg, HBcAB IgM, HBeAg, анти-HBe, анти-HCV, ДНК-HBV, РНК-HCV), установить этиологию заболевания. Но не всегда эти доступные методы оказываются вполне достаточными. При отсутствии расшифровки диагноза для уточнения характера течения и глубины поражения процесса в печени необходимо расширять спектр исследований. В алгоритм обследования больных с хроническим гепатитом неясной этиологии должны быть включено определение:

- церулоплазмينا, меди общей и несвязанной в крови и моче;
- сывороточного железа и процент насыщения трансферина железом;
- ферритина;
- α 1-антитрипсина;
- аутоантител – антинуклеарных (ANA), антимитохондриальных (AMA), к гладким мышцам (SMA), печеночно-почечных и печеночных, микросомальных (LKM, LM), к ДНК, к кардиолипину;
- ревматоидного фактора (RF);
- LE-клеточного феномена.

Это позволит исключить болезнь Вильсона – Коновалова, гемосидероз, дефицит α 1-антитрипсина, аутоиммунные гепатиты и другие аутоиммунные заболевания, при которых в патологический процесс может вовлекаться печень. Снижение показателей меди в сыворотке крови, даже при нормальных значениях церулоплазмينا у детей, требует проведения нагрузочных проб с купренилом с последующим определением уровня меди в моче. Повышение ее экскреции в несколько раз подтверждает болезнь Вильсона – Коновалова. Косвенным же признаком дефицита α 1-антитрипсина является снижение фракции α 1-глобулинов.

Вирусологическая диагностика

Широкий спектр маркеров ГВ и разработанные стандартные тест-системы позволяют с большой вероятностью не только поставить диагноз, но и оценить характер течения процесса, а иногда и его длительность. Основанием же для постановки диагноза ГС является выявление суммарных

анти-HCV или РНК-HCV. Однако обнаружение этих антител всегда требует корректной трактовки и не позволяет провести разграничение острой формы болезни от хронической, так же как и выявление РНК. В настоящее время повсеместно внедренным методом диагностики ГС является метод ИФА с использованием тест-системы III–IV генерации, иммуносорбенты которых содержат рекомбинантные белки или синтетические пептиды, соответствующие core, NS3, NS4, NS5 белкам. Отличительной чертой спектра больных ХГС, а также новорожденных детей, рожденных от матерей с ХГС (или носителей анти-HCV) и не инфицированных вирусом, есть высокий уровень структурных и неструктурных антител (рис. 2). При острой инфекции определяются, главным образом, антитела к core-белку (возможно и выявление очень низких титров NS3-4). При пастинфекции и при достижении эффекта от противовирусной терапии у больных ХГС сохраняется высокий титр анти-core и происходит снижение титра антител NS3, NS4, NS5 вплоть до неопределяемого их уровня. Существует еще один метод ранней диагностики инфекции – это определение индекса avidности антител. Avidность – это показатель, который характеризует силу связывания антител с антигенными детерминантами вируса. При ранней стадии инфекции (в острую фазу заболевания) антитела обладают низкой, а при поздней (длительно текущем процессе) – высокой avidностью. Анти-core – самые долгоживущие антитела, и avidность именно к этому белку явилась надежным показателем фазы процесса. У больных, страдающих ХГС, индекс avidности анти-core колебался от 91 до 100%, в среднем составляя 98%, тогда как при остро текущей инфекции не превышал 50% (рис. 2, 3).

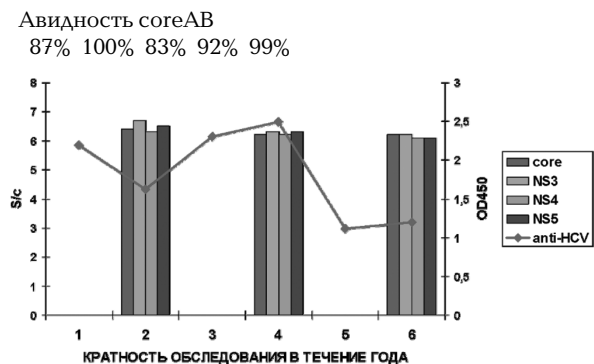


Рис. 2. Динамика спектра антител к белкам вируса гепатита С и индекса avidности у больного хроническим гепатитом С

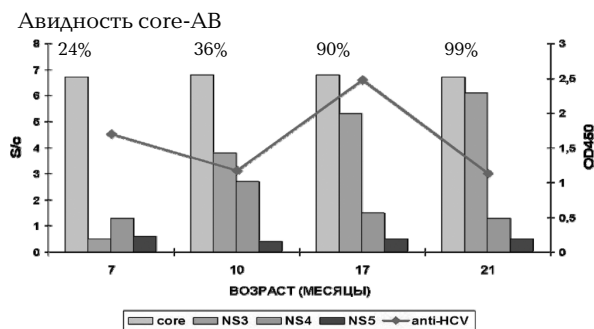


Рис. 3. Динамика спектра антител к белкам вируса гепатита С и индекса avidности у ребенка с перинатальным инфицированием

Таким образом, наличие высокоавидных анти-core и высокие концентрации анти-NS3, -NS4, -NS5 у детей 1-го года жизни свидетельствуют в пользу носительства материнских антител. Концентрация этих антител постепенно снижается до полного исчезновения к возрасту 12 мес. при сохраняющемся показателе avidности выше 50% (рис. 4).

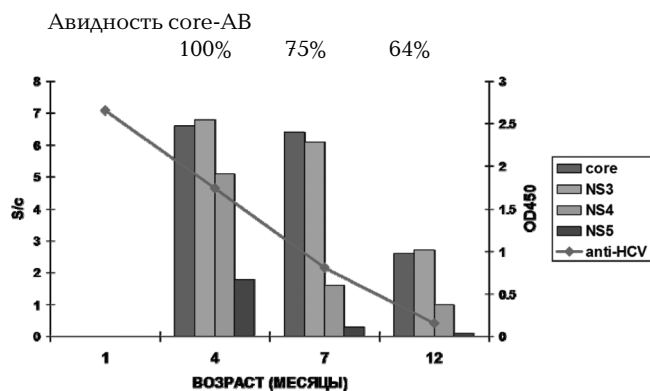


Рис. 4. Динамика спектра антител к белкам вируса гепатита С и индекса avidности у ребенка, рожденного анти-HCV-позитивной матерью, но не инфицированного вирусом гепатита С

Исследования, проведенные в НИИ детских инфекций, показали, что и при ГА по определению avidности антител (анти-HAV IgG) также возможно разграничение недавно перенесшей инфекции от паст-инфекции, что является очень важным в определении эпидемиологической ситуации.

Инструментальная диагностика

Ультразвуковая и радиологическая диагностика

В качестве инструментальных методов в педиатрической практике наиболее часто используется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Этот метод является незаменимым для выявления диффузных и очаговых поражений печени, аномалий ее развития, портальной и желчной гипертензии, а также выраженных стадий цирроза. Однако УЗИ печени оказывается малоинформативным в диагностике ранних ста-

дий фиброза, стеатоза и не позволяет отличить их от неизменной ткани печени. При подозрении на первичное или вторичное (метастатическое) объемное поражение печени, травму органа, очаговые воспалительные образования (абсцесс) проводят дополнительно компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), УЗИ в режиме Доплера, а также по показаниям — биопсию печени, лапароскопию, сцинтиграфию. Диагностический алгоритм при поражении желчных протоков включает проведение МРТ-холангиографии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), чрескожной чреспеченочной холангиографии (ЧЧХГ) при невозможности ЭРХПГ.

Пункционная биопсия

Диагностика хронических диффузных заболеваний печени представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. «Золотым стандартом» в определении фиброза как главного фактора неблагоприятного исхода является биопсия печени, имеющая ряд как неоспоримых преимуществ, так и недостатков. Кроме того, уровень прогрессирования фиброза, мониторинг данного параметра до и после проведения терапии служит критерием эффективности лечения. Способы проведения пункционной биопсии печени в детской практике ограничены, и чаще она проводится лапароскопически или пункционно под контролем УЗИ или КТ. Морфологическое исследование полученного материала позволяет осуществлять степень активности и фиброза печеночной паренхимы с помощью различных индексов (Knodell, Ishak, METAVIR).

Использование современных методов выявления этиологических агентов в биоптате печени, таких как иммуноцитохимия (ИЦХ), дает широкие диагностические возможности в верификации диагноза, выборе тактики терапии и оценке ее эффективности.

Метод ИЦХ основан на реакции антиген — антитело. В качестве реагентов для выявления клеточных антигенов используют специфические моноклональные антитела (HBsAg, HBcAg, NS3HCV, CMV, HSV, EBV, Chl. trachomatis и др.), которые определяют после связывания по метке (ферменты и флуорохромы). Из ферментов наиболее часто используют пероксидазу хрена, а в качестве ее субстрата — диаминобензидин, полимеризующийся при окислении с изменением окрашивания в результате реакции, позволяя не только выявить этиологический агент, но и локализовать его.

С другой стороны, биопсия печени — довольно дорогостоящая процедура, воспринимаемая пациентами как агрессивное вмешательство и характеризующаяся высоким риском осложнений

(30,0%), вплоть до летального исхода (0,3%) [10, 12]. Кроме того, к недостаткам относят высокую ошибку выборки, а также невозможность проводить краткосрочный мониторинг морфофункционального состояния печени. В связи с этим в последние годы активно ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза в нескольких направлениях.

Неинвазивные методы исследования

Среди альтернативных неинвазивных методов для прогнозирования фиброза/цирроза печени, следует отметить тесты FibroTest и ActiTest (для оценки фиброза и некроза), разработанные французской компанией Biopredictive и используемые с сентября 2002 г. в ряде стран, а также FibroMax, представляющий собой комбинацию FibroTest, ActiTest, SteatoTest, NashTest и AshTest, для диагностики стеатоза гепатоцитов, алкогольного и неалкогольного гепатита на основании анализа сывороточных маркеров с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела. Наиболее информативными маркерами являются (в порядке убывания): α 2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТ, γ -глобулин, общий билирубин и аполипопротеин А1. Результаты многочисленных исследований доказали диагностическую значимость сывороточных биохимических маркеров на различных стадиях фиброза. Однако тест имеет ряд ограничений и не применяется при остром гепатите, внепеченочном холестазае, остром гемолизе, остром воспалении, индивидуально интерпретируется при сочетанной патологии, в том числе при синдроме Жильбера.

В основе биохимических диагностических тестов для определения степени выраженности фиброза лежат также методы выявления молекулярных соединений, которые принимают участие в патофизиологии процесса образования внеклеточного матрикса или являются активаторами фиброгенеза. Наиболее изученными являются коллаген IV типа (KIV), трансформирующий фактор роста (ТФР- β 1), гиалуриновая кислота (ГК), матричные металлопротеиназы (ММП), тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМР).

Различными авторами доказана диагностическая ценность данных сывороточных маркеров у детей. А.Н. Сурков и соавт. (2009) при обследовании детей с хроническими заболеваниями печени выделили в качестве надежных неинвазивных маркеров фиброза ГК, KIV, и ММП-2 [8].

Высокая диагностическая значимость концентрации ГК, KIV в диагностике фиброза продемонстрирована в работах С.Б. Чуелова [9]. Напротив, уровень ММП-2, ТИМР и ТФР- β 1 не имел статистически достоверных различий у пациентов с циррозом печени и без него, что не позволяет использовать их в качестве маркеров фиброза печени у детей.

В педиатрической практике более широкое распространение получил метод эластографии печени, проводимый с помощью аппарата «Фиброскан» (Echosens, Франция). Принцип методики заключается в использовании колебаний низкой частоты, генерируемых ультразвуковым преобразовательным датчиком, которые передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны. Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани составляет в среднем 6 см^3 , что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени [9, 10]. Оценка фиброза выражается в киллопаскалях (кПа) и сопоставляется со шкалой METAVIR.

Анализ результатов эластографии печени у детей, по данным НИИ детских инфекций (2009), показал, что первично-хроническое течение ГВ и ГС у детей характеризуется медленным прогрессированием фиброза. Так, при средней продолжительности заболевания около 10 лет лишь у 7,7% детей с ХГС регистрировался минимальный фиброз (F1), при ХГВ — лишь у 2 детей при наличии сочетанной сердечно-сосудистой патологии наблюдался выраженный фиброз (F3), тогда как у остальных пациентов фиброз отсутствовал (рис. 5).

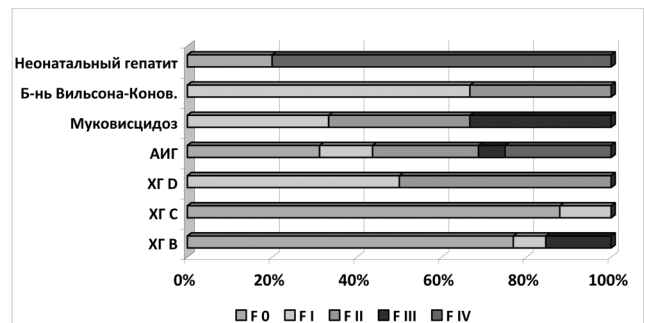


Рис. 5. Распределение выраженности фиброза печени у детей, больных хроническим гепатитом различной этиологии

При аутоиммунном гепатите (АИГ) у трети пациентов выраженный фиброз был выявлен в первые 3–5 лет от начала заболевания. Наиболее неблагоприятную прогностическую группу составили дети с неонатальным гепатитом (НГ), в которой у 80,0% было выявлено формирование цирроза печени (F4).

Возможности терапии ХГВ и ХГС у детей

Несмотря на постоянное совершенствование методов терапии, вопросы лечения вирусных гепатитов (ВГ) остаются открытыми. В качестве этиотропной терапии с целью эрадикации вируса и профилактики развития фиброза и цирроза печени в последние 20 лет широко используются генноинженерные короткоживущие и пегилированные интерфероны (ИФ) [1, 2, 19]. По данным ряда ав-

торов, после первичного курса монотерапии ИФ взрослым больным устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается лишь в 15–20% случаев, в 40–50% случаев – транзитный ответ [1, 2]. У детей же УВО удается достичь в 45–55% случаев при применении парентеральных ИФ и в два раза реже при использовании непарентеральных ИФ (виферона, реаферон-ЕС-липента), которые разрешены к применению с раннего возраста и не вызывают тяжелых побочных эффектов (рис. 6).

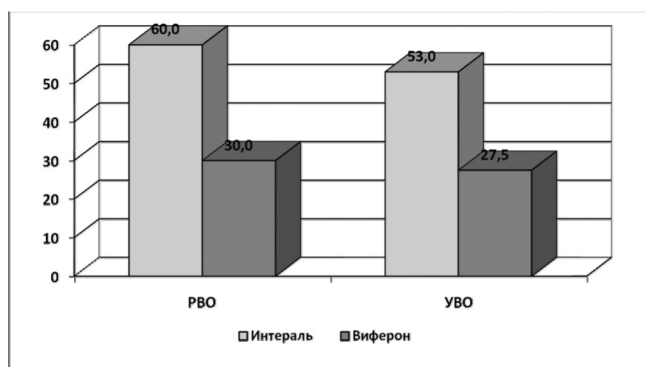


Рис. 6. Эффективность противовирусной монотерапии у детей, больных хроническим гепатитом С (в%)

У взрослых «золотым стандартом» терапии ГС остается комбинация препаратов ИФ с рибавирином, хотя механизм действия рибавирина не до конца ясен. Известно, что он является конкурентным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы и уменьшает внутриклеточный пул гуанозина трифосфата (ГТФ), что опосредованно сопровождается снижением синтеза вирусной РНК и избирательно накапливается в моноцитах, лимфоцитах и эритроцитах, воздействуя, таким образом, на внепеченочные очаги HCV-инфекции. Комбинация ИФ с рибавирином позволяет повысить частоту УВО в 1,5–2 раза. Данные о применении его у детей единичные и касаются, главным образом, подростков. Побочные эффекты комбинированной терапии отмечаются в 82% случаев (лихорадка, головная боль, астения, миалгия, анорексия, потеря веса, нейтропения, алопеция, кожные высыпания, депрессия), но, в отличие от взрослых, они выражены умеренно и обратимы. Отмена препаратов из-за плохой переносимости крайне редка.

В последние годы все чаще стала использоваться пегилированная форма ИФ – препараты Пегасис, ПегИнтрон, которые вводятся 1 раз в неделю вместо 3 при стандартных схемах ИФ. Эффективность пегилированных ИФ при монотерапии достигает 38–68%, а при комбинированной – 84–86,6% [5, 13]. Частота же отмены препарата из-за его непереносимости и побочных действий не выше короткоживущих ИФ (6% и 5%) [1]. В США ПегИнтрон разрешен к применению у детей с

2008 г., в настоящее время идет регистрация препарата в России.

Для терапии ХГС у взрослых пациентов также применяются препараты цитокинов: рекомбинантного ИЛ 1 β – беталейкина, ИЛ-2 – ронколейкина [4]. Однако большинство противовирусных препаратов, успешно применяемых у взрослых пациентов, имеют возрастные ограничения к использованию у детей.

В лечении ХГВ также используются короткоживущие и пегилированные ИФ и синтетические нуклеозиды. Назначение ламивудина (эпивир, зеффикс, ЗТС) в течение 1 года, 2 и 3 лет способствует УВО у 16, 23 и 35% больных соответственно (рис. 7), однако в ходе терапии возможно формирование мутантных штаммов вируса до 13–42% и выше, устойчивых к ламивудину.

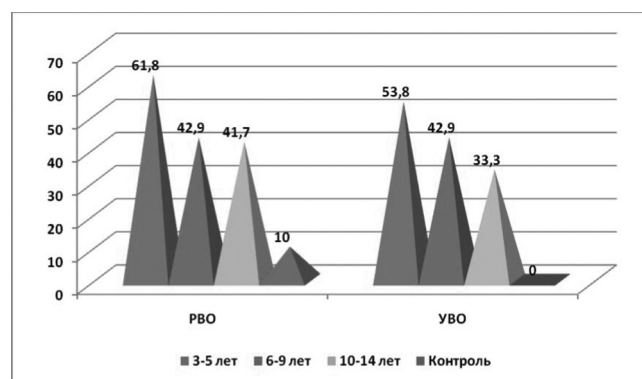


Рис. 7. Эффективность ламивудина у детей, больных ХГВ, в зависимости от длительности болезни (%)

В последние годы на аптечном рынке России появились и другие нуклеот(з)идные препараты – энтекавир (бараклюд), телбивудин (сибиво), обладающие более высокой эффективностью и устойчивостью к мутациям, но их применение разрешено лишь с 18 лет [11, 14, 15, 18].

У детей нередко в качестве второго препарата в комбинированной терапии используются индукторы ИФ (циклоферон, амиксин, неовир, ридостин). Большинство исследователей указывают на эффективность этого метода и перспективу дальнейшего его использования [3].

При лечении ХГВ и ХГС у детей применяется и патогенетическая терапия мембраностабилизирующими препаратами: эссенциальные фосфолипиды – фосфоглив, S-аденозилметионин – гептрал, урсодезоксихолевая кислота (УДКК) – урсофальк, урсосан. Доказана целесообразность использования урсофалька или эссенциале в комбинации с ИФ, способствующих более быстрому и стойкому снижению АЛТ на традиционных дозах ИФ, что обусловлено мощным антиоксидантным действием препаратов в результате блокирования механизмов апоптоза

[6, 7]. Наряду с ингибированием холестаза путем значимого повышения экскреции желчных кислот, тока желчи, а также снижения воспалительных и инфильтративных процессов в ткани печени и уменьшения пролиферации холангиол, УДХК способствует уменьшению фиброза, что является основной задачей лечения ВГ.

Перспективы терапии ВГ

Работа в направлении усовершенствования препаратов на основе ИФ продолжается. Не так давно получен консенсус-интерферон (C1FN) — рекомбинантный препарат, состоящий из 166 аминокислот. Комбинация C1FN с рибавирином обеспечила достижение УВО у 22% пациентов, не достигших элиминации вируса при терапии пегилированным ИФ. Недостаток C1FN — необходимость ежедневного введения из-за короткого периода полувыведения препарата.

Новыми модификациями рекомбинантного ИФ также являются альбуферон (альбумин-интерферон α -2b, alb-IFN) и интерферон омега, находящиеся на разных фазах клинического испытания. Альбумин, входящий в состав alb-IFN, увеличивает период полувыведения препарата до 6 дней и позволяет вводить поддерживающие дозы с интервалом в 2–4 недели. Уже получены данные о том, что у первичных пациентов с ХГС 1 генотипа вируса, леченных alb-IFN и рибавирином, УВО составил 74%, а нейтрализующие антитела выявлялись лишь в 3% случаев против 51% и 19% при стандартном лечении. Интерферон омега на 60% гомологичен ИФ α и на 30% — ИФ β , он хорошо переносится, УВО регистрировался у 6% пациентов на монотерапии и у 36% пациентов при его назначении в комбинации с рибавирином.

Побочные эффекты рибавирина, особенно со стороны кроветворной системы, вынуждают искать альтернативные, более безопасные терапевтические агенты. В этом направлении перспективными являются аналоги рибавирина — левовирин и вирамидин. Левовирин — L-энантиомер рибавирина, обладает подобной рибавирину иммуномодулирующей активностью, но не подвергается фосфорилированию и поэтому не вызывает гемолиз. Вирамидин — пролекарство рибавирина, трансформирующееся в активную форму в печени и не накапливающееся в эритроцитах. При изучении эффективности комбинации pegIFN α -2b с вирамидином и рибавирином у больных с ХГС была достигнута меньшая частота УВО в сравнении с традиционным лечением (38% против 52%), однако гемолитическая анемия развивалась у пациентов, получавших вирамидин, значительно реже, чем в группе рибавирина (5% против 24%).

В целом, несмотря на имеющиеся показания и противопоказания к ИФ-терапии, ясно, что каж-

дый больной требует индивидуального подхода, а назначенное лечение препаратами ИФН должно быть осмотрительным и обоснованным.

Одним из новых методов патогенетической терапии является применение стволовых клеток. Клеточная терапия назначается для восстановления функции различных органов и тканей. Такой метод лечения позволяет достичь результатов, не достижимых с использованием всех других современных методов. Экспериментальные данные показали, что при лечении ХГ стволовыми клетками удается добиться значительного улучшения самочувствия и нормализации биохимических показателей крови (альбумин, общий билирубин, АЛТ, АСТ).

Продолжающийся поиск новых интенсивных препаратов позволяет надеяться, что в обозримом будущем удастся создать новые эффективные лекарственные препараты против ХГ, которые могут быть использованы и у детей.

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С: этапы развития / Д.Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. — 2009. — № 2. — С. 26–33.
2. Горячева, Л.Г. НС-вирусная инфекция у детей и подростков: пособие для врачей / Л.Г. Горячева [и др.]. — СПб, 2002. — 36 с.
3. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. — М: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005.
4. Жданов, К.В. Предварительные результаты терапевтической эффективности Ронколейкина у больных хроническим вирусным гепатитом С / К.В. Жданов, А.В. Гусев // 7-й Всерос. науч. форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге»: материалы симпозиума «Эффективность Ронколейкина (ИЛ-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии». — СПб, 2003. — С. 44–45.
5. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика и лечение / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб: Фолиант, 2006. — 184 с.
6. Матанина, Н.В. Апоптоз лимфоцитов периферической крови при вирусных гепатитах А, В, С у детей и влияние на него препаратов урсодезоксихолиевой кислоты: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.В. Матанина. — М., 2006.
7. Рейзис, А.Р. Современные проблемы вирусного гепатита С у детей и подростков / А.Р. Рейзис // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 5. — С. 23–26.
8. Сурков, А.Н. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени / А.Н. Сурков [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2009. — № 2. — С. 31–34.
9. Чуелов, С.Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / С.Б. Чуелов. — М., 2009.
10. Bravo, A.A. Liver biopsy / A.A. Bravo, S.G. Sheth, S. Chopra // N. Eng. J. Med. — 2001. — V. 344. — P. 495–500.
11. Chang, T.T. Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in substantial virologic and biochemical improvement and HbeAg seroconversion in HbeAg (+) chronic hepatitis B patients (study ETV-022) / T.T. Chang [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — 21 (suppl. 2). — P. 88–92. Abstract 52.

12. Dienstag: The role of liver biopsy in chronic hepatitis C // *Hepatology*. — 2002. — № 36. — P. 5152–5160.
13. Ferenci, P. Курс лечения пегинтерфероном альфа-2а и рибавирином в течение 24 недель у пациентов с гепатитом С генотипов 1 и 4 с быстрым ответом на противовирусную терапию / P. Ferenci et al. // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. Русское издание. — 2009. — № 1. — С. 13–20.
14. Lai, C.L. Comparison of Entecavir and Lamivudine-for HbeAg-Positive Chronic Hepatitis B / C.L. Lai [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 2006. — V. 354. — P. 1011–1020.
15. Liaw, Y.F. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with cronic hepatitis B; GLOBE Study Group / Y.F. Liaw [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2009. — V. 136, №2. — P. 486–495.
16. Luo, J.W. Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis / J.W. Luo [et al.] // *Zhonghua Gan Bing Za Zhi.* — 2006. — V. 14, № 5. — P. 395–397.
17. Sandrin, L. Transient elastography: a non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology*. — 2003. — V. 29, № 12. — P. 1705–1713.
18. Sherman, M. Entecavir for Treatment of Lamivudine-Refractory, HbeAg-Positive Chronic Hepatitis B / M. Sherman [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — V. 130. P. 2039–2049.
19. Thomas, H.C. Future approaches to treatment of chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection / H.C. Thomas // *J. Virol. hep.* — 2008. — V. 4. — Suppl. 2. — P. 83–91.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор. тел.: (812)234-60-04, факс (812)234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru, интернет-адрес: www.niidi.ru;

Горячева Лариса Георгиевна — ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», доктор медицинских наук, тел.: (812)234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

Рогозина Наталья Васильевна — старший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», кандидат медицинских наук, тел.: (812)234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

Ефремова Наталья Александровна — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», тел.: (812)234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

Котив Мария Ярославна — врач ультразвуковой диагностики отдела функциональных и лучевых методов исследования ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», тел.: (812)234-38-23, e-mail: nauka@niidi.ru;

Мукомолова Анна Львовна — научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», кандидат медицинских наук, тел.: (812)234-07-40, e-mail: nauka@niidi.ru.