

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Пронько Н. В. (*nadezda_pronko@mail.ru*), Цыркунов В. М. (*tvm111@mail.ru*)
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В статье представлены сведения о современных подходах и комплексе средств противовирусной терапии хронических гепатитов В и С у детей.

Ключевые слова: дети, хронический гепатит В и С, терапия, интерфероны.

Совершенствование методов диагностики вирусных гепатитов продемонстрировало грандиозную проблему: вирусом гепатита В (HBV) инфицированы 300-350 млн человек в мире, персистенция вируса гепатита С (HCV), по разным данным, имеет место у 170-500 млн лиц [18, 23].

По данным официальной статистики, доля детей среди всех ежегодно регистрируемых вирусных гепатитов составляет около 20%. В этиологической структуре хронических вирусных гепатитов (ХВГ) у детей произошли существенные изменения. Ежегодно среди детей и подростков возрастает доля гепатита С: от 25% в 1995 г. до 51% – в 2015 г., доля гепатита В несколько снижается: с 57% в 1995 г. до 44% в 2015 г. Удельный вес других вирусных гепатитов за последние годы не превышает 2% [17, 22].

Особенно быстро среди детей растет число «носителей» HCV (лица с положительными результатами исследования крови на anti-HCV), и если учесть, что носительство вируса почти равнозначно хроническому гепатиту С (ХГС) низкой активности, можно заключить, что в будущем следует ожидать увеличения числа пациентов с циррозом печени среди взрослых [12,14]. Основной отличительной чертой HCV является чрезвычайная изменчивость, способность образовывать так называемые «квазивиды», вследствие чего вирус уходит из-под иммунного пресса, а возникающие антитела не обладают защитным действием, являясь маркерами инфицированности [4, 20]. Существует минимум 6 генотипов HCV и множество субтипов, имеющих разную чувствительность к интерферонотерапии (ИФТ). При этом особенности реактивности детского организма и его огромные компенсаторные возможности приводят к тому, что первично хроническое течение болезни проходит без выраженных клинических проявлений [10, 13]. Эти свойства вируса предопределяет тот факт, что острый гепатит С в 75-80% случаев принимает хроническое течение и, кроме того, возможно пожизненное носительство, в связи с чем именно хронический гепатит С (ХГС) в последние годы становится все более актуальной проблемой, в том числе и для педиатров [6, 15].

Вирусом гепатита В (ВГВ) инфицированы, по последним данным, около 30% подростков в возрасте 14-18 лет. Течение хронического гепатита В (ХГВ) у детей преимущественно «мягкое», бессимптомное, но нередко неуклонно прогрессирующее с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, которые настигают пациента уже во взрослом периоде жизни [29]. Внедрение в последние годы в практику вакцинопрофилактики гепатита В позволило значительно снизить заболеваемость острым гепатитом В и приостановить стремительный рост хронических форм данной инфекции.

Использование препаратов рекомбинантного интерферона альфа 2а и альфа 2б в лечении ХВГ пре-

доставило пациентам шанс приостановить патологический процесс в печени и улучшить прогноз за счет прямого противовирусного, иммуномодулирующего и антифибротического действия препарата [24].

В то же время вопросы этиотропной терапии ХВГ в детском возрасте остаются не до конца решенными. Большинство противовирусных препаратов, успешно применяемых у взрослых пациентов, имеют возрастные ограничения к использованию у детей. Все это обуславливает необходимость поиска и разработки новых, альтернативных методов диагностики и лечения гепатитов у детей [12, 21].

Цель нашего обзора – проанализировать применяемые в клинической практике схемы противовирусной терапии ХВГ у детей на современном этапе.

В 70-80 годы XX века осуществлялся поиск препаратов для этиотропной терапии вирусных гепатитов, направленных на подавление репликации вирусов и элиминацию их из организма. Такими препаратами стали интерфероны (ИФН), механизм действия которых при вирусных гепатитах связан с их антивирусным и иммуномодулирующим действием. В комбинированной схеме терапии дополнительными лекарственными средствами являются аналоги нуклеозидов, индукторы интерферонов, иммуномодуляторы и блокаторы кода вирусов – препараты, действующие на молекулярном уровне и обеспечивающие полное торможение репликации вируса и экспрессии гена. По мнению некоторых ученых, генная терапия является стратегическим направлением в лечении, имеющим большие перспективы в будущем [9, 10].

Согласно современным представлениям, главной целью лечения ХВГ является прекращение вирусной репликации, что ведет к снижению активности процесса, уменьшению темпов фиброобразования и замедлению перехода ХВГ в цирроз печени и гепатокарциному [26]. Для выполнения этой задачи в мире существует достаточное количество противовирусных препаратов, из которых лишь немногие разрешены к применению у детей. Прежде всего это препараты ИФН, составляющие основу современного противовирусного лечения ХГВ и ХГС [27].

ИФТ – отправная точка современного противовирусного лечения, эффективность которой представлена в контролируемых исследованиях, проведенных с использованием повторной пункционной биопсии печени, спустя пять и более лет после лечения [20, 24].

Интерфероны (ИФН) – группа аутогенных гликопротеинов, биомеханизм действия которых связан с одновременным противовирусным эффектом (активация-депрессия клеточных генов), в результате чего синтезируются белки, ингибирующие синтез вирусной ДНК (РНК), а также иммуномодулирующим эффектом (усиление экспрессии антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличение активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров) [16].

К 1-му типу ИФН, действующему как ингибитор репликации вируса, относятся 22 разных подтипа ИФН-альфа и 1 подтип ИФН-бета. Ко 2-му типу, проявляющему иммуномодуляторную активность, относятся ИФН-гамма.

Существует 3 класса ИФН: ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-гамма. К ИФН естественного происхождения относятся лимфобластоидный и лейкоцитарный ИФН (ИФН-альфа), соответственно, стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека, фибробластный ИФН (ИФН-бета) и Т-лимфоцитарный ИФН (ИФН-гамма). К искусственно синтезируемым ИФН относится рекомбинантный ИФН-альфа, получаемый по молекулярной технологии [2, 8].

Применяемые ИФН с учетом фармакодинамики подразделяют на стандартные (короткие) и пегилированные (продолжительные) ИФН.

Стандартные интерфероны

Среди рекомбинантных стандартных ИФН выделяют ИФН-альфа-2а (коммерческое название препарата Роферон А (Hoffmann la Roche LTD, Швейцария); ИФН-альфа-2b (коммерческое название препарата Интрон А (Schering Plough, США; Реаферон-ЕС, Вектор-Фарм, Россия); ИФН-альфа-2с (Бероферон, Берофор, Boehringer Ingelheim, Германия.); а также лимфобластоидный ИФН-альфа-n1 (Вэллферон, Glaxo Wellcome, Великобритания); ИФН-бета (Фрон, Ферон), ИФН-гамма 1в (Имукин) [8].

У детей для противовирусного лечения ХВГ наиболее часто применяется Роферон А. Биологическая активность препарата состоит в прямом противовирусном и иммуномодулирующем действии. Непосредственный противовирусный эффект осуществляется через ингибирующее влияние на синтез вирусной ДНК с помощью активации ряда ферментов, в том числе 2-5-олигоденилатсинтетазы и РНК-зависимой протеинкиназы, приводящих к подавлению синтеза вирусного белка. Иммуномодулирующее действие заключается в повышении клеточного иммунного ответа за счет стимуляции активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров и повышения продукции цитокинов Т-лимфоцитами и макрофагами. Повышение экспрессии НЛА-антигенов на мембранах пораженных вирусом клеток стимулирует презентацию антигена иммунокомпетентным клеткам, участвующим в противовирусном иммунитете. Огромное значение имеет также антифибротическое действие Роферона, проявляющееся в приостановке прогрессирования или даже уменьшении выраженности фиброза в печени [14].

По данным ряда исследователей, детей в возрасте до двух лет лечить ИФН не следует, так как это обусловлено высоким риском развития ИФН-индуцированного нарушения роста ребенка, а также высокой частотой спонтанного клиренса РНК ВГС и неагрессивным течением ХГС в этом возрасте [15].

Общепринятыми дозами альфа-интерферона при лечении ХВГ являются: ХГВ, вызванный диким штаммом вируса (HВV DNA+, HBeAg+) – 5-6 млн МЕ/м² (не более 5-6 млн МЕ на введение) 3 раза в неделю в течение 6 месяцев; ХГС – 3 млн МЕ/м² (не более 3 млн МЕ на введение) 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. Эффективность терапии ХГ интерфероном у детей, по данным разных авторов, колеблется от 8, до 75% [7].

Стандартное лечение, рекомендуемое Международным консенсусом гепатологов: 3 млн МЕ три раза

в неделю в течение 12 месяцев. Этот режим может использоваться у детей всех возрастов, начиная с 2-х лет, с любым генотипом вируса, кроме первого [24].

Эффективность монотерапии стандартными ИФН-альфа невысока. Только у трети пациентов с ХГВ и у 10% с ХГ-дельта (ХГД) достигается устойчивый вирусологический ответ (УВО) на лечение ИФН-альфа в обычных дозах – отсутствие репликации вируса, нормальный уровень АлАТ и АсАТ через 6 месяцев после окончания монотерапии ИФН-альфа. В связи с этим большинство авторов считают, что лечение гемоконтактных (парентеральных) вирусных гепатитов уже не может и не должно осуществляться в виде монотерапии ИФН [4, 19]. Очевидна необходимость одновременного использования нескольких препаратов, способных воздействовать как на разные звенья собственно репликации вируса, так и на иммунную систему в целом, хотя интерфероны продолжают оставаться базисным компонентом лечения, особенно в случаях, когда пегилированные ИФН являются недоступными [3, 27].

В литературе имеются данные об эффективном и безопасном применении при ХГС интерферона в комбинации с рибавирином у детей, начиная с 3-летнего возраста. Рибавирин (веро-рибавирин, ребетол, рибамидил) – синтетический нуклеозидный аналог, обладающий широким спектром активности против ДНК и РНК вирусов, не действует на клетки хозяина [11]. Препарат способствует подавлению репликации внепеченочных очагов HCV-инфекции [9, 11].

Эффективность терапии ХГВ значительно повышается при комбинированном применении ИФН-альфа с ламивудином. Последний показан не только для комбинированного лечения ХГВ, но и в виде монотерапии в тех случаях, когда ИФТ не дает ожидаемого эффекта, при внепеченочных проявлениях ХГВ, у детей в возрасте до 2-х лет. Ламивудин назначается детям в дозе 3-4 мг/кг массы тела (не более 100 мг в сутки) 1 раз в день в течение 12-18 месяцев. Противопоказаниями к назначению Ламивудина являются нейтропения, анемия, почечная недостаточность, возраст ребенка до 3-х месяцев.

С другой стороны, установленная высокая резистентность вируса В к ламивудину (через 2 года у 80%), изменила схемы противовирусной терапии у взрослых в пользу энтекавира, тенофовира (противопоказаны детям до 18 лет) и других препаратов [1].

Решая вопрос об интенсивности противовирусного лечения у конкретного пациента (моно- или комбинированная терапия, дозы и режим), необходимо учитывать факторы, предопределяющие его эффективность и способствующие благоприятному результату терапии (так называемые предикторы эффективности): горизонтальный (в отличие от вертикального) путь передачи; продолжительность заболевания до 3-х лет; высокая исходная активность трансаминаз; низкая вирусная нагрузка (уровень виремии ДНК ВГВ и РНК ВГС в ПЦР); «дикий» (HBeAg-положительный) штамм ВГВ, «не-1» генотип ВГС; женский пол; отсутствие иммуносупрессии, тяжелых сопутствующих заболеваний и нарушений обмена (ожирения, сахарного диабета и др.).

Применение препаратов стандартного ИФН, особенно в интенсивных режимах, сопряжено, к сожалению, с частыми и длительными инъекциями, что требует особо щадящего подхода к способу введения препарата. Этому требованию сегодня максимально отвечает Роферон-Пен.

Однако при самом щадящем режиме терапии ИФТ сопряжена с целым рядом известных побочных явлений, таких как гриппоподобная реакция после первых инъекций, снижение аппетита и массы тела, миелосупрессия, невротические реакции и др. Причем выраженность побочных эффектов у детей зависит не только от дозы препарата, как у взрослых, но и от возраста. Особенно это относится к детям 3-5 года жизни, в отношении которых необходима наибольшая осторожность при проведении ИНТ. С этим связаны также противопоказания к ИФТ, тщательный учет которых обязателен при ее проведении.

Противопоказания к ИНФ-терапии у детей

Абсолютные: психозы, эпилепсия (в настоящее время или в анамнезе); выраженная нейтро- и тромбоцитопения; декомпенсированный цирроз печени.

Относительные: возраст до 2-х лет; декомпенсированный диабет; аутоиммунные заболевания.

Максимальный успех лечения ХГВ и ХГС достигается лишь при условии детального анализа всех вышеперечисленных факторов и индивидуализации режимов ИФТ, опирающихся на предлагаемые стандартные схемы.

Пегилированные ИФН

Новые возможности повышения эффективности лечения вирусных гепатитов открылись после начала применения рекомбинантных ИФН-альфа пролонгированного действия (ПЕГ-ИФН-альфа) в клинической практике. Объединение молекулы ИФН-альфа с молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) привело к увеличению периода полувыведения данных препаратов за счет снижения скорости клиренса. В результате увеличилась длительность действия и уменьшились колебания концентрации ПЕГ-ИФН-альфа в крови, способствующие повышению их противовирусной активности. Принципиально важное преимущество ПЕГ-ИФН-альфа перед короткоживущими рекомбинантными ИФН – возможность их использования при циррозах печени, поскольку данные препараты не требуют для полноценного выведения высоко сохранной печеночной гемоперфузии [1]. Кроме того, пролонгированные ПЕГ-ИФН-альфа обладают меньшей антигенностью, могут применяться у пациентов с кардиологическими заболеваниями, нарушениями функции почек и гемоглобинопатиями [28]. При использовании ПЕГ-ИФН-альфа, по сравнению с другими ИФН-альфа, доза препарата может рассчитываться с учетом веса каждого пациента. К тому же использование ПЕГ-ИФН-альфа удобно и тем, что инъекция проводится 1 раз в неделю.

Публикации последних лет, отражающие результаты исследования клинической эффективности ПЕГ-ИФН-альфа, свидетельствуют о его высокой противовирусной активности в отношении HCV-инфекции. Еще более обнадеживающими являются результаты, полученные при использовании ПЕГ-ИФН-альфа 2а – «Пегасиса» [29]. В клинической практике используются препараты рекомбинантных ПЕГ-ИФН-альфа, производимые в виде коммерческих препаратов «Пегасис» (Hoffmann la Roche LTD, Швейцария), «Пегинтрон» (Schering Plough, США) и «Альгерон» («Биокад», Россия). Пегасис – препарат ИФН-альфа-2а, соединенный с молекулой полиэтиленгликоля с общей молекулярной массой 40 000 дальтон, Пегинтрон – препарат ИФН-альфа-2b, объединенный с меньшей молекулой полиэтиленгликоля (12 000 дальтон), Альгерон – цепэинтерферон альфа-2b, образованный пу-

тем присоединения к молекуле интерферона альфа-2b полимерной структуры ПЭГ с молекулярной массой 20 000 дальтон. Данные препараты среди всех рекомбинантных ПЕГ-ИФН-альфа-2а обладают наибольшей противирусной активностью [3].

Основными показаниями для лечения ПЕГ-ИФН-альфа является наличие активной вирусной репликации. В настоящее время доказана безопасность и эффективность лечения детей с ХГС с использованием ПЕГ-ИФН-альфа в комбинации с рибавирином [2]. Дети в возрасте 3-17 лет могут рассматриваться как кандидаты для противирусной терапии ПЕГ-ИФН-альфа с рибавирином.

Основными задачами ИФТ ХВГ: подавление активной вирусной репликации; нормализация активности трансаминаз; уменьшение активности хронического гепатита; предупреждение прогрессирования фиброза в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Эффективность ИФТ зависит от ряда факторов, так называемых «предикторов эффективности», то есть факторов, которые повышают эффективность лечения, а также шансы достичь ремиссии (если РНК HCV не определяется, а АлАТ нормализовалась в конце лечения). Учет предикторов обязателен и позволяет уже на старте составить представление о шансах на успех терапии.

Предикторами эффективности ИФТ при ХГС у детей являются: не 1-й генотип вируса; сравнительно малая (до 3-х лет) длительность инфицирования; высокая активность трансаминаз (АлАТ) перед началом лечения; низкая вирусная нагрузка (число копий РНК ВГС в количественном методе ПЦР менее 2 млн); «горизонтальный» (в отличие от «вертикального», от больной матери – новорожденному) путь передачи; отсутствие иммуносупрессии.

Исходя из набора предикторов, уже на старте врач может составить некоторое представление о прогнозе эффекта ИФТ и, соответственно, своевременно подкорректировать режим лечения (дозы, схемы, комбинированную терапию и т. д.).

Вирусологические критерии оценки эффективности – основные показатели успешности противирусного лечения ХГС. Вирусологическими критериями оценки эффективности лечения являются: быстрый вирусологический ответ (БВО) – РНК ВГС ниже уровня детекции анализатора через 4 недели лечения; ранний вирусологический ответ (РВО): частичный РВО – снижение уровня РНК ВГС от исходного значения на 2 log₁₀ или более (≥100 раз) через 12 недель лечения; полный РВО – отсутствие детекции РНК ВГС через 12 недель лечения; замедленный вирусологический ответ (ЗВО) – отсутствие детекции РНК ВГС на 24 неделе лечения (после достижения частичного РВО); ответ в конце лечения – отсутствие детекции РНК ВГС по окончании полного курса ИФТ; устойчивый вирусологический ответ (УВО) – отсутствие детекции РНК ВГС через 24 недели после завершения лечения; отсутствие ответа – непрерывная вирусемия (постоянная детекция РНК ВГС) без достижения РВО или ЗВО; вирусологический прорыв – возврат/возрастание уровня вирусемии (повторная детекция РНК ВГС) во время лечения после достижения РВО или ЗВО; рецидив – возврат вирусемии (повторная детекция РНК ВГС) после завершения ПВТ при достигнутом вирусологическом ответе во время и в конце лечения.

Показаниями к назначению ПЕГ-ИФН альфа при ХГ у детей являются: признаки активной репликации

вируса у пациента; высокая биохимическая активность (повышение уровня активности АлАТ в 1,5 и более раз) на протяжении 6 месяцев; гистологическая картина биоптатов печени (по показаниям) с характерными для ХВГ признаками активности воспалительного процесса; отсутствие противопоказаний.

Критерии назначения ПЕГ-ИФН-альфа при ХГ у детей: уровень гемоглобина более 100 г/л; тромбоциты более $100,0 \times 10^9$ /л; лейкоциты более $2,0 \times 10^9$ /л; креатинин, мочевина в границах нормы; уровень сывороточного железа в границах нормы; возраст более 3-х лет; информированное согласие родителей на лечение; отсутствие противопоказаний.

Противопоказания к назначению ПЕГ-ИФН-альфа при ХГ у детей:

- абсолютные: признаки декомпенсированного цирроза печени; нервно-психические заболевания, судороги, травмы черепа в настоящее время или в анамнезе; выраженные лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;

- относительные: наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций; наличие аутоиммунных заболеваний, сердечной, почечной и легочной недостаточности; тяжелые формы сахарного диабета; заболевания щитовидной железы; возраст ребенка до 3-х лет.

Побочные эффекты ИФТ: гриппоподобный синдром (повышение температуры тела, головная боль, боль в мышцах, озноб); тошнота, рвота; артралгии; лейкопения, тромбоцитопения, анемия; повышенная утомляемость или возбудимость; потеря массы тела; алоpecia; психические расстройства; аутоиммунный тиреоидит; отставание детей в психическом и физическом развитии.

У детей существуют три особенности, которые предполагают более благоприятный эффект ИФТ, чем у взрослых: более короткая продолжительность инфекции; быстрая трансформация в цирроз печени; сниженный вирусный ответ [7,19].

В настоящее время в Республике Беларусь в протоколы лечения ХГС включены ПЭН-ИФН. Схемы лечения включают назначение следующих препаратов ИФН:

1. Стандартный ИНФ-альфа (детям с 3-х лет) по 3 млн МЕ/м² 3 раза/нед.

2. ПЕГ-ИФН-альфа 2а – детям с 5-ти лет, доза рассчитывается по формуле: площадь поверхности тела в м² x 180 мкг/л, 73м² 1 раз/нед п/к.

3. ПЕГ-ИФН-альфа 2b – детям с 3-х лет, по 60 мкг/м² 1 раз/нед.

4. ПЕГ-ИФН комбинации с рибавирином 15 мг/кг/сут. внутрь ежедневно (первые 14-21 день в стационаре, далее в амбулаторно-поликлинических условиях).

Эффективность терапии ХВГ должна оцениваться по следующим критериям:

- первичная ремиссия – 2 последовательных нормальных значения уровня АлАТ в процессе лечения с интервалом не менее 2-х недель, исчезновение РНК HCV или ДНК HBV в конце терапии;

- стабильная ремиссия – нормальные значения АлАТ, отсутствие РНК HCV или ДНК HBV в течение 6-ти мес. по завершении курса терапии;

- длительная ремиссия – нормальные значения АлАТ, отсутствие РНК HCV или ДНК HBV в крови в течение 24 мес. после завершения терапии;

- исчезновение ремиссии (рецидив) – в течение 6-ти мес. после нормализации уровня АлАТ (2 последовательных анализа с интервалом 2 недели), повторное появление в крови РНК HCV или ДНК HBV

после их исчезновения;

- частичная ремиссия – нормализация уровня АлАТ, снижение вирусной нагрузки у пациента после курса лечения;

- отсутствие ремиссии – повышенный уровень АлАТ, наличие в крови РНК HCV или ДНК HBV в конце терапии, но не ранее 3-х мес. лечения.

Оценка эффективности ИФН-терапии проводится в соответствии с тестами контроля за лечением ХВГ: нормализацией уровня трансаминаз, устранением маркеров фазы репликации вирусов гепатита В, С, D и морфологическим изменением ткани печени по данным биопсии и эластографии печени до и после курса лечения [26].

По мнению некоторых ученых лечение детей с врожденным гепатитом С препаратами ИФН следует начинать с трехлетнего возраста, так как применение ИФН у детей первых лет жизни связано с высоким риском развития ИФН-индуцированного нарушения роста ребенка, а также с высокой частотой спонтанного клиренса РНК ВГС (в том числе при наличии клинико-биохимически и морфологически подтвержденного активного процесса в печени) и слабо агрессивным течением ХГС у детей раннего возраста. Вопрос о применении ИФН при остром гепатите С (в редких случаях, когда его удастся диагностировать) по-прежнему дискутируется, однако в последние годы мировое сообщество гепатологов склоняется к необходимости ИФТ острого гепатита С в расчете на уменьшение риска хронизации [25, 29].

При неблагоприятном наборе предикторов терапия ужесточается за счет повышения дозы ИФН, увеличения частоты введения (например, ежедневно в течение первых 2-3 мес.) или назначения комбинированной противовирусной терапии [5].

При ХВГ с отсутствием активности или при минимальной активности воспалительного процесса в печени, в фазе интеграции вируса назначают гепатопротекторы (препараты силимарина, урсодезоксихолиевую кислоту и другие), мембраностабилизирующие препараты (эссенциальные фосфолипиды, витамин Е, адеметионин). Для предупреждения кишечной аутоинтоксикации при ХВГ у детей используют ферментные препараты (пробиотики), пробиотики, препараты лактулозы, энтеросорбенты [25].

В литературе содержатся сведения об эффективности комбинации при ХГВ и ХГС ИФН с ремантадином, урсодезоксихолиевой кислотой, эссенциальными фосфолипидами. Частота выздоровлений и ремиссий увеличивается при использовании комбинаций препаратов: ИФН-альфа и N-ацетилцистеина, ИФН-альфа и антагонистов железа, ИФН-альфа и препаратов вилочковой железы. Изучается целесообразность чередования ИФН-альфа с ИФН-бета или ИФН-гамма. Разрабатываются препараты, основанные на ингибировании энзимов репликации вирусов [6].

Важно отметить, что это лишь схемы, коррекция которых необходима на всех этапах лечения, но для каждого ребенка индивидуально, в зависимости от соотношения показателей эффективности лечения и его переносимости. Успех лечения напрямую зависит от адекватности применяемых режимов терапии.

Выводы

1. Противовирусная терапия – главное направление современной стратегии лечения ХГВ и ХГС у детей и подростков, способная предотвратить или затормозить фиброзирование печени и исход в цирроз

печени и гепатокарциному.

2. Основой противовирусной терапии ХГВ и ХГС в настоящее время является применение препаратов ИФН (особенно это относится к ХГС).

3. Лечение ХГВ и ХГС у детей и подростков более эффективно, чем у взрослых, что имеет существенное медико-социальное и экономическое значение и диктует активную позицию педиатра в отношении лечения при безусловном и тщательном учете показаний, противопоказаний и побочных реакций.

Литература

1. Абдурахманов, Д. Т. Резистентность вируса гепатита В к противовирусной терапии: диагностика, профилактика и лечение / Д. Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. – 2009. – № 1. – С. 25-30.
2. Беляева, Н. М. Комбинированная терапия гепатита С рибавирином и альфа-интерфероном: Пособие для врачей. / Н. М. Беляева, М. Х. Турьянов, Э. З. Рабинович – М.: Б.и., 2002. – 20 с.
3. Блохина, Н. П. Лечение гепатита С пегелированными интерферонами в комбинации с рибавирином / Н. П. Блохина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – М. – 2004. – Т. 14. – № 2. – С.20-25.
4. Васильева, Д. К. Способ оптимизации терапии хронических вирусных гепатитов у детей / Д. К. Васильева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 3 – С. 49-55.
5. Емельянов, Д. Н. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе / Д. Н. Емельянов [и др.] // Гепатология (Hepatology). – М. – 2004 г. – № 4. – С. 25-26.
6. Ключарева, А. А. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов / А. А. Ключарева // Медицинские новости. – 1997. – № 4. – С. 21-26.
7. Коваленко, А. Л. Рациональная фармакотерапия и коррекция иммунных нарушений у детей с хроническим гепатитом (клинический обзор) / А. Л. Коваленко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 5. – С.50-57.
8. Лобзин, Ю. В. Фармакоэкономические аспекты противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным или пегелированным интерфероном альфа 2b в комбинации с рибавирином. / Ю. В. Лобзин, А. В. Рудакова // Вирусные гепатиты. – М. – 2005. – № 1. – С. 10-16.
9. Недогода, В. В. Фармакотерапия хронических диффузных заболеваний печени / В. В. Недогода // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – 2000. – № 6. – С. 3-16.
10. Никитин, И. Г. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 7-11.
11. Полунина, Т. Е. Вирусные гепатиты у детей / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Педиатрия. – 2009. – № 3 – С. 12-17.
12. Пронько, Н. В. Вирусные поражения печени у детей / Н. В. Пронько // Медицинская панорама. – 2009. – № 1. – С. 42-44.
13. Пронько, Н. В. Клиническая характеристика вирусных поражений печени у детей / Н. В. Пронько, Л. А. Конюк // Актуальные проблемы медицины. Сб. научн. трудов. – Гомель. – 2014. – С 174-177.
14. Рейзис, А. Р. Лечение хронических гепатитов В и С у детей актуальная проблема педиатрии / А. Р. Рейзис // Поликлиника. – 2011. – № 4. – С.83-85.

4. Важным и обязательным компонентом лечения ХГВ и ХГС у детей является патогенетическая терапия, при проведении которой оказывается воздействие на основные механизмы патогенеза вирусных гепатитов.

5. Своевременная диагностика и рано начатое лечение ХВГ позволит повысить частоту реконвалесценций, ремиссий и УВО среди пациентов и, следовательно, предотвратить развитие цирроза печени и летальный исход.

Literatura

1. Abdurahmanov, D. T. Rezistentnost virusa hepatita V k protivovirusnoy terapii: diagnostika, profilaktika i lechenie / D. T. Abdurahmanov // Klinicheskaya gepatologiya. – 2009. – № 1. – S. 25-30.
2. Belyaeva, N. M. Kombinirovannaya terapiya hepatita S ribavirinom i alfa-interferonom: Posobie dlya vrachey. / N. M. Belyaeva, M. H. Turyanov, E. Z. Rabinovich – M.: B.i., 2002. – 20 s.
3. Blohina, N. P. Lechenie hepatita S pegelirovannyimi interferonami v kombinatsii s ribavirinom / N. P. Blohina // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – M. – 2004. – T. 14. – № 2. – S.20-25.
4. Vasileva, D. K. Sposob optimizatsii terapii hronicheskikh virusnykh gepatitov u detey / D. K. Vasileva [i dr.] // Uspеhi sovremennogo estestvoznaniya. – 2011. – № 3 – S. 49-55.
5. Emelyanov, D. N. Taktika protivovirusnogo lecheniya ostrykh i hronicheskikh virusnykh gepatitov na sovremennom etape / D. N. Emelyanov [i dr.] // Gepatologiya (Hepatology). – M. – 2004 g. – № 4. – S. 25-26.
6. Klyuchareva, A. A. Diagnostika i lechenie hronicheskikh virusnykh gepatitov / A. A. Klyuchareva // Meditsinskie novosti. – 1997. – № 4. – S. 21-26.
7. Kovalenko, A. L. Ratsionalnaya farmakoterapiya i korrektsiya immunnykh narusheniy u detey s hronicheskim gepatitom (klinicheskii obzor) / A. L. Kovalenko [i dr.] // Antibiotiki i himioterapiya. – 2010. – № 5. – S.50-57.
8. Lobzin, Yu. V. Farmakoeconomicheskie aspekty protivovirusnoy terapii hronicheskogo hepatita S standartnyim ili pegelirovannyim interferonom alfa 2b v kombinatsii s ribavirinom. / Yu. V. Lobzin, A. B. Rudakova // Virusnyie gepatityi. – M. – 2005. – № 1. – S. 10-16.
9. Nedogoda, V. V. Farmakoterapiya hronicheskikh diffuznykh zabolevaniy pecheni / V. V. Nedogoda // Novyie lekarstva i novosti farmakoterapii. – 2000. – № 6. – S. 3-16.
10. Nikitin, I. G. Hronicheskii gepatit S: aktualnyie voprosy diagnostiki i lecheniya / I. G. Nikitin, G. I. Storozhakov // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. – 2001. – № 3. – S. 7-11.
11. Polunina, T. E. Virusnyie gepatityi u detey / T. E. Polunina, I. V. Maev // Pediatriya. – 2009. – № 3 – S. 12-17.
12. Pronko, N. V. Virusnyie porazheniya pecheni u detey / N. V. Pronko // Meditsinskaya panorama. – 2009. – № 1. – S. 42-44.
13. Pronko, N. V. Klinicheskaya harakteristika virusnykh porazheniy pecheni u detey / N. V. Pronko, L. A. Konyuk // Aktualnyie problemy meditsiny. Sb. nauch. trudov. – Gomel. – 2014. – S 174-177.
14. Reyzis, A. R. Lechenie hronicheskikh gepatitov V i S u detey aktualnaya problema pediatrii / A. R. Reyzis // Poliklinika. – 2011. – № 4. – S.83-85.
15. Reyzis, A. R. Patogeneticheskoe obosnovanie terapii ostrykh i zatyazhnykh form virusnykh gepatitov / A. R. Reyzis,

15. Рейзис, А. Р. Патогенетическое обоснование терапии острых и затяжных форм вирусных гепатитов / А. Р. Рейзис, Н. В. Матанина, Д. А. Шмаров // Детские инфекции. – 2006. – Том 5, № 3. – С. 70-73.
16. Скворцов, В. В. Проблемы современного лечения вирусных гепатитов / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко // Лечащий врач. – 2007. – № 10 – С. 73-77.
17. Учайкин, В. Ф. Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему / В. Ф. Учайкин, С. Б. Чуелов // Детские инфекции. – 2006. – № 4. – С.4-6.
18. Учайкин, В. Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, Т. В. Чередниченко. – Москва, 2004. – 431 с.
19. Харламова, Ф. С. Интерферонотерапия при хронических гепатитах В и С у детей / Ф. С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – С.40-44.
20. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // РЖГГК. – 2008. – № 1. – С. 4-25.
21. Чередниченко, Т. В. Отдаленные результаты терапии интерфероном-альфа при хроническом гепатите С у детей / Т. В. Чередниченко [и др.] // Вестник службы крови России. – 2009. – № 4. – С.29-33.
22. Цыркунов, В. М. HCV-инфекция: монография / В. М. Цыркунов, Н. В. Матиевская, С. П. Лукашик. – Минск: Асар, 2012. – 480 с.
23. Шахгильдян, И. В. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, А. А. Ясинский // Мир вирусных гепатитов. – 2008. – № 5. – С.11-16.
24. Bortolotti, F. Treatment of chronic hepatitis B in children / F. Bortolotti // EASL International consensus conference on Hepatitis B, Geneva. – 2002. – P. 347-357.
25. Jonas, M. M. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection / M. M. Jonas [et. al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 578-582.
26. Lagging, M. Treatment of hepatitis C virus infection in adults and children: updated Swedish consensus recommendations / M. Lagging [et al.] // *Scand. J Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 44. – № 7. – P. 502-521.
27. Mast, E. E. Risk factor for perinatal transmission of hepatitis C virus and the natural history of HCV infection acquired in infancy / E. E. Mast [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – V. 192. – P. 1880-1889.
28. Nakashima, E. Efficacy of interferon-alpha treatment in Japanese children with chronic hepatitis C / E. Nakashima [et. al.] // *Gastroenterology, Hepatology.* – 2003. – Vol. 18. – № 4. – P. 411-414.
29. Yousef, Y. Predictive factors of lamivudine treatment success in an hepatitis B virus-infected pediatric cohort: a 10-year study / Y. Yousef [et. al.] // *Can. J Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 26. – № 7. – P. 429-435.
- N. V. Matanina, D. A. Shmarov // *Detskie infektsii.* – 2006. – Tom 5, № 3. – S. 70-73.
16. Skvortsov, V. V. Problemyi sovremennogo lecheniya virusnykh gepatitov / V. V. Skvortsov, A. V. Tumarenko // *Lechaschiy vrach.* – 2007. – № 10 – S. 73-77.
17. Uchaykin, V. F. Virusnyye gepatityi u detey: ot proshlogo k nastoyaschemu / V. F. Uchaykin, S. B. Chuelov // *Detskie infektsii.* – 2006. – № 4. – S.4-6.
18. Uchaykin, V. F. Virusnyye gepatityi ot A do TTV / V. F. Uchaykin, N. I. Nisevich, T. V. Cherednichenko. – Moskva, 2004. – 431 s.
19. Harlamova, F. S. Interferonoterapiya pri hronicheskikh gepatitah V i S u detey / F. S. Harlamova [i dr.] // *Detskie infektsii.* – 2007. – № 3. – S.40-44.
20. Hronicheskii gepatit V: prakticheskie rekomendatsii Amerikanskoy assotsiatsii po izucheniyu zabollevaniy pečeni // RZhGGK. – 2008. – № 1. – S. 4-25.
21. Cherednichenko, T. V. Otdalennyye rezultaty terapii interferonom-alfa pri hronicheskom gepatite S u detey / T. V. Cherednichenko [i dr.] // *Vestnik sluzhbyi krovi Rossii.* – 2009. – № 4. – S.29-33.
22. Tsyirkunov, V. M. HCV-infektsiya: monografiya / V. M. Tsyirkunov, N. V. Matievskaya, S. P. Lukashik. – Minsk: Asar, 2012. – 480 s.
23. Shahgildyan, I. V. Epidemiologicheskaya harakteristika hronicheskikh gepatitov V i S v Rossiyskoy Federatsii / I. V. Shahgildyan, A. A. Yasinskiy // *Mir virusnykh gepatitov.* – 2008. – № 5. – S.11-16.
24. Bortolotti, F. Treatment of chronic hepatitis B in children / F. Bortolotti // *EASL International consensus conference on Hepatitis B, Geneva.* – 2002. – P. 347-357.
25. Jonas, M. M. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection / M. M. Jonas [et. al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 578-582.
26. Lagging, M. Treatment of hepatitis C virus infection in adults and children: updated Swedish consensus recommendations / M. Lagging [et al.] // *Scand. J Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 44. – № 7. – P. 502-521.
27. Mast, E. E. Risk factor for perinatal transmission of hepatitis C virus and the natural history of HCV infection acquired in infancy / E. E. Mast [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – V. 192. – P. 1880-1889.
28. Nakashima, E. Efficacy of interferon-alpha treatment in Japanese children with chronic hepatitis C / E. Nakashima [et. al.] // *Gastroenterology, Hepatology.* – 2003. – Vol. 18. – № 4. – P. 411-414.
29. Yousef, Y. Predictive factors of lamivudine treatment success in an hepatitis B virus-infected pediatric cohort: a 10-year study / Y. Yousef [et. al.] // *Can. J Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 26. – № 7. – P. 429-435.

TOPICAL ISSUES OF THE THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN CHILDREN

Pronko N. V., Tsyirkunov V. M.

Educational Establishment «Grodno State Medical University» Grodno, Belarus

The article presents information on modern approaches and complex antiviral therapy of chronic hepatitis B and C in children.

Keywords: children, chronic hepatitis B and C, therapy, interferons.

Поступила: 01.02.2016

Отрецензирована: 10.02.2016