

*На правах рукописи*

**Галич Анна Борисовна**

**Особенности клинического течения, динамика цитокинов и адгезинов при  
противовирусном лечении хронического гепатита В у детей**

**14.00.09 - Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**



*Галич Анна Борисовна*

Работа выполнена в НИИ Педиатрии ГУ Научного центра здоровья детей  
Российской академии медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Каганов Борис Самуилович  
доктор медицинских наук, профессор Сенцова Татьяна Борисовна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Горелов Александр Васильевич  
член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук,  
профессор Сухих Геннадий Тихонович

**Ведущая организация:** Московская Медицинская Академия  
имени И. М. Сеченова

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2005 г. в \_\_\_\_ часов  
на заседании диссертационного совета Д. 001. 023. 01. при ГУ Научном центре  
здоровья детей РАМН по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский пр, 2/62.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ Научный центр  
здоровья детей.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Тимофеева А.Г.

## Общая характеристика работы

### Актуальность темы.

Хронический гепатит В (ХГВ) является одной из актуальных проблем педиатрической гепатологии. Значимость хронической HBV-инфекции определяется не только ее широким распространением, но возможностью неблагоприятного развития процесса с исходом в цирроз печени у 20% взрослых пациентов, инфицированных HBV в детстве (Каганов Б.С. 1991; Lok A., 1996; В.Ф.Учайкин, 1998).

В настоящее время достаточно хорошо изучены различные аспекты клиники, течения и терапии ХГВ у взрослых пациентов (S.Schalm, 2000; Y.F. Liaw, 2000; N.WXeung, 2002.), однако вопросы, касающиеся особенностей течения и разработки эффективных схем патогенетического и этиотропного лечения хронической HBV-инфекции у детей остаются недостаточно исследованными.

Так, окончательно не установлен удельный вес гепатита В в этиологической структуре хронических болезней печени у детей на современном этапе. Недостаточно изучены клиничко-морфологические характеристики и естественное течение HBV-инфекции в детском возрасте, а также возможность развития цирроза печени при ХГВ у детей.

В настоящее время базовым препаратом для лечения ХГВ у взрослых и детей остается  $\alpha$ -интерферон (А.Р. Рейзис, 2000; F.Bortollotti, 2001.). В то же время, такие сопутствующие интерферонотерапии факторы, как высокая вероятность рецидивов HBV-репликации и возможность побочных эффектов обуславливают необходимость поиска иных противовирусных средств, эффективных при ХГВ в детском возрасте.

Одним из таких препаратов является ламивудин - аналог цитозина, обладающий способностью подавлять репликацию ДНК HBV (J. Dienstag, 1999; E. Socal, 2000; N. Kosak, 2000). Работы по изучению эффективности ламивудина у детей с ХГВ до настоящего времени являются немногочисленными, а их результаты достаточно противоречивы.

Работы последних лет свидетельствуют о том, что в основе патогенеза ХГВ лежат иммунные нарушения различной степени выраженности. Доказано, что при ХГВ происходит снижение противовирусного иммунитета, обусловленное нарушением функциональной активности клеток фагоцитарной системы, дисбалансом факторов клеточного иммунитета и различных цитокинов и

недостаточности синтеза интерферона. Вместе с тем, не определена степень участия в иммунопатогенезе хронической HBV-инфекции адгезивных молекул и селектинов, обуславливающих проникновение цитокинов и других иммунных факторов непосредственно в ткань печени, не определены иммунологические критерии эффективности противовирусной терапии ламивудином у детей с ХГВ. Необходимость дальнейшего исследования иммунологических механизмов развития поражения печени и прогрессирования HBV-инфекции обуславливает целесообразность изучения характера взаимодействий различных иммунокомпетентных клеток и цитокинового статуса при хроническом гепатите В у детей.

#### **Цель исследования:**

Изучить клиническое течение и характер динамики цитокинов и адгезинов на фоне проведения противовирусной терапии при хроническом гепатите В у детей.

#### **Задачи исследования:**

1. Определить удельный вес хронической HBV-инфекции в структуре хронических болезней печени у детей на современном этапе.
2. Изучить клинические проявления, характер естественного течения процесса и возможность развития цирроза печени при хроническом гепатите В у детей.
3. Исследовать ультразвуковые изменения в печени детей с хроническим гепатитом В.
4. Определить гистологическую активность и выраженность структурных изменений печени при хроническом гепатите В у детей.
5. Определить эффективность и безопасность применения ламивудина в терапии хронического гепатита В у детей по непосредственным и отдаленным результатам наблюдения.
6. Провести качественное и количественное определение сывороточной ДНК HBV методом полимеразно-цепной реакции у детей с ХГВ на фоне терапии ламивудином.
7. Изучить влияние лечения ламивудином на содержание цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов) и адгезинов (ICAM-1 и E-селектина) в сыворотке крови при хроническом гепатите В у детей.

### **Научная новизна:**

- Выявлено, что на современном этапе (1998-2004 гг.) хронический гепатит В является ведущей нозологической формой в структуре хронических заболеваний печени у детей, госпитализированных в гепатологическое отделение НИИ педиатрии НЦЗД РАМН: средний удельный вес ХГВ за эти годы составил  $27,4 \pm 6,4\%$ .
- Показано, что морфологические изменения при ХГВ характеризуются минимальной/низкой морфологической воспалительной активностью и незначительным уровнем развития фиброза ткани печени.
- Установлено, что терапия ламивудином приводит к первичной ремиссии у  $56,0\%$ , стабильной и длительной ремиссии - у  $44,0\%$  детей с хроническим гепатитом В.
- Показано, что достижение первичной вирусологической ремиссии на фоне терапии ламивудином у детей с хроническим гепатитом В обусловлено увеличением исходного содержания ИЛ-6, ИЛ-8,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, ICAM-1, и E-селектина в сыворотке крови. У детей, не ответивших на терапию ламивудином, выявлялся низкий исходный уровень цитокинов,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, молекул адгезии в сыворотке крови.

### **Практическая значимость:**

- Выявлено, что в структуре хронических заболеваний печени у детей, госпитализированных в специализированное гепатологическое отделение, ХГВ занимает ведущее место, что подтверждает необходимость проводить диагностику HBV-инфекции у всех детей с хроническими болезнями печени.
- Установлено, что терапия ламивудином у детей с хроническим гепатитом В по схеме 3 мг/кг/сут в течении 12 мес является эффективной и сопровождается стабильной и длительной ремиссией у  $44,0\%$  пациентов.
- Показано, что исходная концентрация цитокинов,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов и молекул адгезии в сыворотке крови у детей с ХГВ может быть дополнительным прогностическим фактором эффективности противовирусной терапии ламивудином.

### **Внедрение результатов в практику:**

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН, Научно-практического центра детской гепатологии МЗ РФ и детского клинического отдела ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ. Основные положения выполненной работы используются при проведении учебных циклов для ординаторов, аспирантов и врачей в центре обучения НЦЗД РАМН.

Основные материалы выполненной работы включены в Пособие для врачей «Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей» Министерства Здравоохранения РФ (Москва, 2002).

Основные положения диссертации представлены на I Конгрессе педиатров-инфекционистов России (Москва, 2002), VIII Конгрессе педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии» (Москва, 2003), научно-практических конференциях «Фармакотерапия в педиатрии» (Москва, 2003, 2004), II Конгрессе педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей» (Москва, 2003), IX Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2004).

По теме диссертации опубликовано **11** работ.

### **Структура и объем диссертации:**

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема исследований, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 125 источников, в том числе отечественных и 89 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 таблицами и рисунками. 36  
7

### **Содержание работы.**

#### **Объем и методы исследования**

Работа выполнена на базе гепатологического отделения (зав. отделением - проф. Каганов В.С.) и в лаборатории клинической вирусологии и серологической диагностики (руководитель - проф. Сенцова Т.Б) НИИ педиатрии РАМН (директор - академик РАМН, проф. Студеникин М.Я.) НЦЗД РАМН (директор - академик РАМН, проф. Баранов А.А.).

Под нашим наблюдением находились 88 детей в возрасте от 4 до 16 лет (средний возраст  $10,1 \pm 0,5$  лет) с диагнозом ХГВ. Мальчиков было 67 (76,1%), девочек - 21 (23,9%). Все пациенты были госпитализированы в течение 1996-2004 гг. в гепатологическое отделение НИИ педиатрии НЦЗД РАМН. Предполагаемая продолжительность хронической HBV-инфекции, определяемая на основании данных эпиданамнеза, составила от 3 до 11 лет ( $5,8 \pm 0,7$ ).

У всех детей диагноз ХГВ был поставлен в результате комплексного клинико-лабораторного обследования, в том числе на основании выявления маркеров гепатита В (HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcore IgG и ДНК HBV) в сыворотке крови. Обследование пациентов включало клиническое и биохимическое исследование крови, проводимое, соответственно, в клинико-гематологической лаборатории (зав.- проф. Д.А. Торубарова) и в лаборатории клинической биохимии (зав.- проф. М.И.Баканов) НИИ педиатрии НЦЗД РАМН. Определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , а- и  $\gamma$ -интерферонов, ICAM-1 и E-селектина), а также маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, анти-HBcore Ig M и суммарные, анти-HCV, анти-HDV) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа в лаборатории клинической вирусологии и серологической диагностики (зав.- проф. Т.Б.Сенцова) НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

Качественное и количественное определение ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в лаборатории молекулярной диагностики (зав. - проф. Г.А. Шипулин) ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили аппаратами Aloka SSD-680 и SSD-1700 конвексным датчиком в реальном масштабе времени в лаборатории ультразвуковой диагностики (зав. - проф. И.В. Дворяковский), эзофагогастродуоденоскопию проводили в отделении эндоскопии (зав. - проф. П.Л.Щербаков) НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

Пункционная биопсия печени была проведена (д.м.н. В.М.Сенякович) у 42 из 88 детей с ХГВ. Морфологическое исследование биоптатов было проведено в патоморфологической лаборатории (зав. - проф. А.Г. Талалаев) НЦЗД РАМН. У всех пунктированных пациентов был определен индекс гистологической активности (ИГА) Кноделля, который выражает в баллах основные показатели морфологической активности процесса (Knodell R., 1991). При этом ИГА

учитывал суммарную выраженность следующих морфологических показателей: перипортальный и мостовидный некрозы, внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы, портальное воспаление (без учета фиброза). ИГА (без учета фиброза) от 1 до 3 баллов соответствует минимальной активности процесса, от 4 до 8 баллов - низкой, от 9 до 12 баллов - умеренной, от 13 до 18 баллов - высокой активности процесса (Ш.Шерлок, 1999).

Отдельно учитывалась выраженность фибротических и цирротических изменений: отсутствие фиброза оценивали в 0 баллов, минимальный фиброз, определяющийся расширением портальных трактов - 1 балл, выраженный фиброз (наличие порто- портальных и порто-центральных септ, начальных признаков долькового строения) - 3 балла, наличие отчетливых признаков цирроза - 4 балла (Ш.Шерлок, 1999).

После постановки диагноза 31 ребенку (основная группа) проводили лечение ламивудином (фирма GlaxoSmithKline, Великобритания) в течение 12 мес. Группу сравнения составил 21 ребенок с естественным течением ХГВ, не получавший терапию ламивудином. Всем детям с ХГВ назначались также гепатопротекторы. При исследовании цитокинового статуса нами были обследованы также 15 практически здоровых детей, не имеющих инфекционных заболеваний и находившихся на диспансерном обследовании в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН (контрольная группа).

Критериями включения в протокол лечения ламивудином явились следующие показатели: возраст старше 2 лет, наличие HBsAg в сыворотке крови в течение 6 мес и более до начала лечения, наличие ДНК HBV в сыворотке крови в течение 1 мес и более до начала терапии, клинически стабильное состояние с отсутствием соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Больные исключались из исследования при следующих условиях: наличие иных, кроме ХГВ, хронических вирусных гепатитов (HCV- или HDV-инфекция), терапия препаратами  $\alpha$ -интерферона в предыдущие 6 месяцев до начала исследования.

Ламивудин назначали всем больным основной группы один раз в сутки в дозе - 3 мг/кг, но не более 100 мг/сут. Продолжительность курса лечения ламивудином составила 12 месяцев. Катамнестическое наблюдение вели в течении 12 мес после отмены лечения. Таким образом, длительность общего наблюдения за больными составила 24 мес.



Ответ на противовирусную терапию мы оценивали в течение всего курса лечения (через 1,3,6,9 и 12 мес после начала курса лечения), а также через 3,6 и 12мес после его окончания.

В связи с тем, что по разным причинам не все больные основной группы (n=31) могли прибыть для катamnестического обследования в назначенные сроки, через 1 мес после начала лечения мы обследовали 23, через 3 мес - 31, через 6 мес - 30, через 9 мес - 24, через 12 мес - 25 больных, получавших терапию ламивудином. У 6 детей при обследовании через 6 или 9 мес терапии было зарегистрировано исчезновение ДНК HBV из сыворотки крови и их родители настояли на отмене препарата до завершения 12-месячного курса лечения. Через 3, 6 и 12 мес после завершения 12-месячного курса терапии ламивудином мы обследовали 25 больных основной группы. Из 21 больного группы сравнения были обследованы через 3 мес от начала исследования 20 детей, через 6 мес, 12 мес, 15 мес, 18 мес и 24 мес - 21 больной.

Критериями эффективности терапии ламивудином считали снижение концентрации ДНК HBV в сыворотке крови до неопределяемого методом ПЦР уровня (вирусологическая ремиссия) и нормализацию уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) или снижение их активности до уровня, превышающего нормальные значения не более, чем в 2 раза (биохимическая ремиссия).

В случае достижения данных критериев в течение 12 мес после начала терапии говорили о первичной ремиссии, при сохранении ремиссии в течение 6 мес после отмены лечения - о стабильной ремиссии, при сохранении ремиссии в течение 12 мес и более после отмены терапии - о длительной ремиссии. Повторное появление ДНК HBV в сыворотке крови и/или повышение уровня трансаминаз до значений, превышающих нормальные в 2 раза и более, на фоне терапии ламивудином и/или после ее завершения у больных, достигших ранее ремиссии, характеризовали как рецидив HBV-инфекции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента на компьютерной программе Statistica 5,0 с расчетом средней и ошибки средней. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования.

С 1998 по 2004 г. среди 630 детей с хроническими болезнями печени, госпитализированных в гепатологическое отделение НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, основной причиной поражения печени была HBV или HCV - инфекция. При этом удельный вес ХГВ в этиологической структуре хронических болезней печени у детей составил: в 1998 г. - 40,3%, в 1999 г. - 36,3%, в 2000 г. - 30,8%, в 2001 г. - 25,3%, в 2002 г. - 21,5%, в 2003 г. - 19,1%, в 2004 г. - 18,7%, в среднем с 1998 по 2004 гг. -  $27,4 \pm 6,4\%$ .

Таблица 1

*Средний удельный вес различных нозологических форм в этиологической структуре хронических болезней печени у детей.*

(по данным гепатологического отделения НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, 1998-2004 гг.)

Диагноз	ХГВ	ХГС	ХГ В+С	ХГД	ХГГ	АИГ	Глико- геновая болезнь	Крипто- генный гепатит	Е-нь Виль- сона	Другие болезни печени
Уд вес %(M±σ)	27,4±6,4	20,7±5,8	2 5±1 2	2 8±0 8	0 7±0 5	6,4±1.7	8 9±2 6	9,2± 4 1	9,0±3 3	12 4±2 0

Таким образом, несмотря на существенное снижение удельного веса ХГВ за последние шесть лет (с 40,3% в 1998 г. до 18,7% в 2004 г.), HBV-инфекция по сравнению с другими нозологическими формами занимает ведущее место в структуре хронических болезней печени у детей.

Среди наблюдаемых нами 88 детей с ХГВ число мальчиков (67) более чем в три раза преобладало над числом девочек (21). Каких-либо различий в клинической картине в зависимости от пола больных выявлено не было. Средний возраст больных составил  $10,1 \pm 0,5$  лет.

У всех детей заболевание развивалось латентно, не ассоциировалось с начальным возникновением симптомов острого гепатита и было диагностировано случайно, при обследовании по поводу интеркуррентного заболевания (83 детей), или в связи с контактом с больным гепатитом А или В (3 ребенка). Только у 2 детей диагноз ХГВ был установлен в результате обследования по поводу жалоб на слабость, быструю утомляемость, боли в животе.

Предполагаемая продолжительность хронической HBV-инфекции, определяемая на основании данных эпиданамнеза, составила от 3 до 11 ( $5,8 \pm 0,7$ ) лет. Данные анамнеза свидетельствовали о преимущественно парентеральном

(трансфузии и инъекции) пути заражения (98,9% детей). Вертикальный путь передачи HBV-инфекции можно было предполагать (на основании данных анамнеза и обследования) у 1 ребенка.

Клиническая картина при ХГВ у детей характеризовалась малосимптомностью. Астено-вегетативный синдром, который проявлялся жалобами на быструю утомляемость, слабость, головные боли, отмечался у половины больных, желтушный синдром проявлялся субиктеричностью склер у 40 детей с ХГВ. Гепатомегалия отмечалась у 59 больных, при этом увеличение печени было незначительным - она выступала на  $2,4 \pm 1,1$  см из-под края реберной дуги. Незначительное увеличение селезенки (выступала на  $1,6 \pm 0,6$  см) было отмечено лишь у 3 пациентов.

У 35 (39,8%) детей с ХГВ уровень трансаминаз находился в пределах нормы (10-40 ед/л). Синдром цитолиза был зарегистрирован у 60,2% пациентов. При этом повышение уровня АЛТ в 1,5-2 раза относительно нормальных значений было выявлено у 37, в 2-10 раз - у 15 пациентов, высокий уровень АЛТ (более, чем в 10 раз выше нормы - 676 ед/л) выявлен при поступлении у 1 ребенка.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости у 68 из 88 пациентов с ХГВ было выявлено достоверное увеличение обеих долей печени (в среднем, размеры левой доли печени составили  $80,5 \pm 3,2$  мм при норме -  $58,9 \pm 2,0$  мм, правой доли -  $123,6 \pm 6,2$  мм при норме -  $92,5 \pm 3,4$ ). Паренхима печени у детей с ХГВ была гиперэхогенна со среднеамплитудной (реже мелкоочаговой) неоднородностью. У 26% детей определялись гиперэхогенные тяжи по ходу ветвей воротной вены, у 2,3% было зарегистрировано увеличение диаметра воротной вены. Данные изменения можно объяснить разрастанием соединительнотканых тяжей по ходу воротной вены и появлением признаков фиброзирования ткани печени. Изменение паренхимы селезенки и диаметра селезеночных вен в обследованной группе детей с ХГВ не было выявлено. Какой-либо зависимости ультразвуковых показателей от активности процесса или давности заболевания не прослеживалось.

Пункционная биопсия печени была проведена у 42 из 88 детей с ХГВ. У всех 42 пациентов были морфологические признаки хронического гепатита с различной степенью гистологической активности. При этом минимальная степень гистологической активности отмечалась у 12 (28,6%), низкая степень - у 22 (52,3%) и умеренная степень активности - у 8 (19,1%) больных. Воспалительные

изменения высокой степени активности у детей с ХГВ выявлены не были. Среднее значение индекса гистологической активности (ИГА) составило  $5,4 \pm 2,4$  баллов (табл. 2).

Таблица 2

*Индекс гистологической активности Кноделля у детей с ХГВ.*

Активность (баллы)	Пациенты с ХГВ		ИГА (M±m)
	n	%	
Минимальная (1-3)	12	28.6%	2,2±0,9
Низкая (4-8)	22	52.3%	5,5±1.3
Умеренная (9-12)	8	19.1%	9,3±0,9

Морфологическая картина фиброза печени была выявлена у 30 (71,4%) из 42 пунктированных пациентов. При этом минимальный фиброз, проявляющийся расширением портальных трактов (1 балл) был зарегистрирован у 26 (61,9%), выраженный фиброз, представленный порто-портальными и порто-центрными септами (3 балла) - у 4 (9,5%) пациентов. Клинических или морфологических признаков цирроза печени ни у одного из 88 наблюдаемых нами детей с ХГВ в ходе данного исследования выявлено не было.

Длительность динамического наблюдения за детьми с хронической HBV-инфекцией составила от 0,5 до 8 лет (в среднем  $4,3 \pm 1,6$  лет). Практически у всех наблюдаемых нами детей хроническая HBV-инфекция протекала с сохранением умеренной и высокой репликативной активности. За весь период наблюдения естественная (без противовирусной терапии) элиминация ДНК HBV и сероконверсия HBeAg на анти-HBe произошла лишь у одного мальчика в возрасте 16 лет с ХГВ, диагностированным в 5-летнем возрасте. Отсутствие ДНК HBV и наличие анти-HBe в сыворотке крови сохранялись в течение последующих 12 мес наблюдения за этим больным.

Согласно существующим рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению болезней печени (EASL, Женева, 2002) нами с учетом показаний и противопоказаний был проведен отбор пациентов с ХГВ для лечения ламивудином.

52 больных были разделены на 2 группы: в основную группу (n=31, средний возраст-10,3±0,4 лет, мальчиков-24, девочек-7) вошли дети, находившиеся на терапии ламивудином и базисной терапии (гепатопротекторы), в группу сравнения (n=21, средний возраст - 8,1±3,6 лет, мальчиков- 16, девочек-5) - дети, получавшие только базисную терапию.

Все 52 ребенка с ХГВ до начала терапии ламивудином были в клинически стабильном компенсированном состоянии. Основные клинические и лабораторные показатели в указанных группах пациентов при поступлении в клинику представлены в табл. 3.

Таблица 3

*Исходные клинико-лабораторные показатели у детей с ХГВ (n=52)*

Показатель	Основная группа (n=31)	Группа сравнения* (n=21)
Печень		
• не пальпируется	20	7
• выступает из подреберья на 1-2 см	11	14
Селезенка		
• не пальпируется	31	19
• выступает на 1-2 см из подреберья	0	2
Билирубин (мкмоль/л)	13,7±2,9	14,2±1,4
АСТ (ед)	60,4±10,6	48,4±8,3
АЛТ (ед)	91,2±13,3	72,8±11,6
Общий белок (г/л)	69,4±1,5	68,4±2,0
Альбумины (%)	38,8±0,8	37,4±0,9
γ-глобулины (%)	16,6±0,6	18,3±0,7
Наличие в сыворотке крови: HBsAg	31	21
ДНК HBV	31	21
Титр ДНК HBV:		
• 1:1000-10000	22	13
• 1:1-1:100	9	8
HBеAg	22	14
Анти- HBе	9	7

\* Различия по исходным клинико-лабораторными показателям между основной группой и группой сравнения были недостоверны (p >0,05).

В начале исследования трансаминазы (АЛТ, АСТ) были умеренно повышены и превышали нормальные значения более, чем в 2 раза, у 18 из 31 больного основной группы и 10 из 21 больного группы сравнения.

Индекс гистологической активности Кноделля составил в среднем по основной группе  $4,7 \pm 1,0$  балла, по группе сравнения -  $5,7 \pm 1,3$  балла, что соответствует минимальной степени активности хронического гепатита.

До начала лечения в сыворотке крови всех 52 больных был выявлен HBeAg, у 22 детей из основной группы и 14 - группы сравнения был обнаружен HBeAg, анти-HBe-позитивными были 9 детей из основной группы и 7 - из группы сравнения.

ДНК HBV до начала терапии была выявлена у всех 52 детей с ХГВ. У 35 больных (22 из основной группы и 13 из группы сравнения) ДНК была выявлена в титре 1:1000 - 1:10 000 (высокая степень репликации HBV), у 17 (9 из основной группы и 8 из группы сравнения) - в титре 1:1 - 1:100 (низкая степень репликации HBV). У 16 из 17 больных с низким уровнем HBV-репликации в сыворотке крови выявлялись анти-HBe.

Результаты динамического наблюдения за 31 ДНК HBV-позитивным больным основной группы, находившимся на терапии ламивудином, показали, что на фоне лечения происходило снижение уровня репликации HBV (концентрации ДНК HBV в сыворотке крови) вплоть до полного исчезновения ДНК HBV из циркуляции у части больных (табл. 4). Через 1 мес после начала лечения ДНК HBV в сыворотке крови не была обнаружена методом ПЦР у 7 (30,4%) из 23, через 3 мес - у 11 (35,5%) из 31, через 6 мес - у 16 (53,4%) из 30, через 9 мес - у 12 (50,0%) из 24 обследованных детей. Через 12 месяцев терапии первичная вирусологическая ремиссия была зарегистрирована у 14 (56,0%) из 25 обследованных пациентов (табл. 5). Различия в частоте выявления ДНК HBV в основной группе больных до начала лечения и при обследовании через 1, 3, 6, 9 и 12 мес терапии ламивудином были достоверны ( $p < 0,05$ ).

В зависимости от наличия в сыворотке крови HBeAg основная группа детей была разделена на 2 подгруппы: первую составили 22 ребенка с HBeAg и высоким уровнем репликации HBV (1:1000-1:10000), вторую - 9 детей с наличием анти-HBe и низким уровнем HBV-репликации (1:1-1:100).

Таблица 4

**Титр ДНК HBV в сыворотке крови в основной группе больных ХГВ на фоне и после терапии ламивудином (n=31)**

Титр ДНК HBV в сыворотке крови	До лечения		На лечении										После лечения					
			1 мес		3 мес		6 мес		9 мес		12 мес		3 мес		6 мес		12 мес	
	п*	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
	31	100	16	100	20	100	14	100	12	100	11	100	12	100	14	100	14	100
•1:1000 - 1:10 000	22	71.0	8	50.0	8	40.0	6	42.9	5	42.0	1	9.1	3	25.0	10	71.5	10	71.5
•1:1- 1:100	9	29.0	8	50.0	12	60.0	8	57.1	7	58.0	10	90.9	9	75.0	4	28.5	4	28.5

\*п – число больных, у которых при обследовании в данный период времени была выявлена ДНК HBV в сыворотке крови.

Таблица 5

**Динамика ДНК HBV в основной группе больных ХГВ на фоне и после терапии ламивудином (n=31)**

ДНК HBV в сыворотке крови	До лечения		На лечении										После лечения					
			1 мес		3 мес		6 мес		9 мес		12 мес		3 мес		6 мес		12 мес	
	п*	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
	31	100	23	100	31	100	30	100	24	100	25	100	25	100	25	100	25	100
Наличие	31	100	16	69.6	20	64.5	14	46.6	12	50.0	11	44.0	12	48.0	14	56.0	14	56.0
Отсутствие	0	0	7	30.4	11	35.5	16	53.4	12	50.0	14	56.0	13	52.0	11	44.0	11	44.0

\*п – число больных, обследованных в данный период времени.

Таблица 6

**Динамика показателей HBV-репликации у HBeAg-позитивных больных ХГВ на фоне и после терапии ламивудином (n=22)**

Сывороточные показатели HBV-репликации	До лечения		На лечении										После лечения					
			1 мес		3 мес		6 мес		9 мес		12 мес		3 мес		6 мес		12 мес	
	n*	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	22	100	16	100	22	100	21	100	20	100	21	100	21	100	21	100	21	100
Наличие ДНК HBV**	22	100.0	16	100.0	20	90.9	14	66.7	12	60.0	10	47.7	11	52.3	12	57.1	12	57.1
Отсутствие ДНК HBV	0	0	0	0	2	9.1	7	33.3	8	40.0	11	52.3	10	47.7	9	42.9	9	42.9
Наличие HBeAg**	22	100.0	16	100.0	22	100.0	19	90.5	17	85.0	16	76.2	16	76.2	16	76.2	16	76.2
Наличие анти-HBe	0	0	0	0	0	0	2	9.5	3	15.0	5	23.8	5	23.8	5	23.8	5	23.8

\*n – число больных, обследованных в данный период времени

\*\*Различия в частоте выявления ДНК HBV и HBeAg при обследовании через 3 мес, 6 мес, 9 мес, 12 мес, 15 мес, 18 мес и 24 мес лечения были недостоверны ( $p > 0.05$ )



В HBeAg - позитивной подгруппе через 1 месяц от начала терапии ламивудином репликация HBV сохранялась у всех 16 обследованных детей, хотя уровень ее снижался (у 8 из 16 больных титры ДНК HBV снизились до 1:1-1:100). Через 3 мес противовирусной терапии исчезновение ДНК HBV из сыворотки крови было зарегистрировано у 2 (9,1 %) из 22 HBeAg- позитивных пациентов, через 6 мес - у 7 (33,3%) из 21, через 9 мес - у 8 (40,0%) из 20, через 12 мес - у 11 (52,3%) из 21 обследованного пациента (табл. 6). У 10 детей, исходно позитивных на HBeAg и имевших высокую степень репликации HBV до начала лечения, ДНК HBV после 12 месяцев терапии не исчезла из сыворотки крови, хотя ее титр снизился до уровня 1:1 — 1:100.

Сероконверсия HBeAg на анти-HBe происходила более медленными темпами, чем исчезновение ДНК HBV из циркуляции. Так, в группе из 22 HBeAg- позитивных пациентов HBeAg выявлялся у всех обследованных детей через 1 мес и 3 мес лечения. Сероконверсия HBeAg на анти-HBe была выявлена у 2 (9,5%) из 21 обследованного больного через 6 мес терапии ламивудином, у 3 (15,0%) из 20 - через 9 мес, у 5 (23,8%) из 21 - через 12 мес лечения (табл. 6). Однако, различия в частоте выявления ДНК HBV и HBeAg в группе HBe-позитивных больных при обследовании через 1 мес, 3 мес, 6 мес, 9 мес и 12 мес лечения были недостоверны ( $p>0,05$ ).

Имеющуюся 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, в первую очередь, репликации HBV. HBeAg-сероконверсия является вторичным процессом и обусловлена снижением интенсивного синтеза HBeAg как одного из основных показателей HBV-репликации на фоне нарушения сборки частиц вируса.

Вторую подгруппу детей, получавших ламивудин, составили 9 больных с отсутствием HBeAg, наличием анти-HBe и низким уровнем репликации HBV (титры ДНК HBV колебались от 1:1 до 1:100). Длительность терапии в этой группе детей была различной и колебалась от 6 до 12 мес: 4 ребенка получали ламивудин в течение 6 мес, 2 детей - 9 мес, 3- 12 мес. При обследовании уже через 1 мес терапии ламивудином ДНК HBV не определялась ни у одного из 7 обследованных пациентов, через 3 мес и 6 мес - ни у одного из 9 детей; через 9 мес - ни у одного из 4 обследованных пациентов. При обследовании через 12

мес терапии ДНК HBV вновь появилась у 1-го из 4-х детей этой группы, ответивших на лечение ламивудином и прибывших на катamnестическое обследование.

У 6 детей ламивудин был отменен через 6 или 9 мес лечения по настоянию родителей в связи с элиминацией ДНК HBV из сыворотки крови. Различия в частоте выявления ДНК HBV между HBeAg-позитивными и анти-HBe-позитивными подгруппами при обследовании через 1 мес, 3 мес, 6 мес и 9 мес от начала терапии были достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, эффективность терапии ламивудином у больных ХГВ, исходно позитивных на анти-HBe, была выше, чем в группе HBeAg-позитивных пациентов, что связано, вероятно, с более низким исходным уровнем HBV-репликации у детей с ХГВ, вступивших в интегративную (анти-HBe-позитивную) фазу хронической HBV-инфекции.

При катamnестическом исследовании мы обнаружили, что рецидив HBV-репликации в течение 6 мес после окончания терапии был выявлен у 3 (21,4%) из 14 детей, достигших первичной ремиссии: у 1-го больного, исходно позитивного на HBeAg - через 3 мес и у 2-х (1 - исходно позитивный на HBeAg, 1 - на анти-HBe) - через 6 мес после завершения терапии. Через 12 мес после отмены лечения ДНК HBV по-прежнему выявлялась у этих 3-х больных, а в целом по основной группе была обнаружена у 14 (56,0%) из 25 обследованных в этот период времени больных (табл. 5).

Сразу после окончания лечения сероконверсия HBeAg на анти-HBe была зарегистрирована у 5 (23,8%) из 21 больного, исходно позитивного на HBeAg и сохранялась в течение всех 12 мес последующего наблюдения (табл. 6). При рецидиве репликации HBV уровень трансаминаз оставался в пределах нормальных значений.

Таким образом, в основной группе детей с ХГВ, получавших терапию ламивудином, при катamnестическом обследовании через 3 месяца после отмены препарата ДНК HBV не выявлялась в сыворотке крови у 13 (52,0%) из 25 пациентов, а через 6 мес (стабильная ремиссия) - у 11 (44,0%) из 25 обследованных детей с ХГВ. Через 12 мес после окончания терапии ДНК HBV не была обнаружена (длительная ремиссия) у 11 (44,0%) из 25 обследованных детей с ХГВ. У 14 (56,0%) из 25 больных основной группы ДНК HBV выявлялась в сыворотке крови через 6 и 12 мес после окончания лечения

(у 10 из 14 детей титр ДНК HBV составил 1:1000-10000).

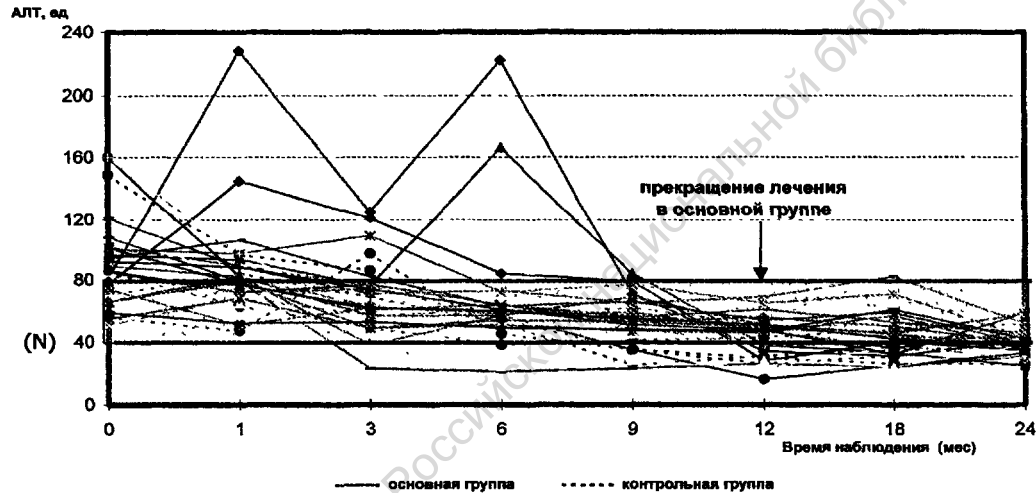
В группе сравнения элиминация ДНК HBV на фоне наличия HBsAg произошла лишь у одного (4,8%) из 21 больного через 12 мес от начала исследования. Это был мальчик 16 лет с ХГВ, выявленном в 5-летнем возрасте. Сероконверсия HBeAg на анти-HBe была также зарегистрирована у этого 16-летнего ребенка - одного (7,1%) из 14 HBeAg-позитивных пациентов группы сравнения. Ферменты у больного были в пределах нормальных значений. Отсутствие ДНК HBV и наличие анти-HBe в сыворотке крови сохранялись в течение последующих 12 мес наблюдения за этим больным.

Различия между основной группой и группой сравнения по частоте элиминации ДНК HBV (56,0% и 4,8% соответственно) и сероконверсии HBeAg на анти-HBe (23,8% и 7,1% соответственно) через 12 мес от начала исследования были достоверны ( $p < 0,05$ ).

Исчезновение HBsAg из сыворотки крови у больных ХГВ в ходе данного исследования не было зарегистрировано ни в основной группе, ни в группе сравнения.

В основной группе пациентов через 1-3 месяца от начала терапии ламивудином отмечалось снижение активности АЛТ и АСТ у 15 из 18 больных с исходно повышенным уровнем трансаминаз, в том числе у 10 (55,5%) из них - до нормальных значений. В группе сравнения у 3 из 10 детей с исходно увеличенным уровнем трансаминаз была выявлена нормализация данных показателей через 6 и 9 месяцев от начала исследования. Биохимическая ремиссия сохранялась у всех пациентов до окончания периода наблюдения. Различия между основной группой и группой сравнения по частоте наступления биохимической ремиссии были недостоверны ( $p > 0,05$ ). Динамика уровня АЛТ у пациентов с исходно повышенными значениями АЛТ из основной группы и группы сравнения представлена на рис. 1. У больных с исходно нормальными значениями ферментов уровень АЛТ и АСТ в течение всего исследования оставался в пределах нормы.

*Динамика активности АЛТ у пациентов с исходно повышенным уровнем АЛТ в основной группе (n=18) и группе сравнения (n=10).*



В настоящее время серьезной проблемой при терапии ламивудином является появление ламивудин-резистентных YMDD-мутантных форм HBV, которые обнаруживаются у 14-32% больных после 6 - 12 месяцев лечения. Возникновение YMDD-мутанта HBV сопровождается повышением уровня вирусной репликации и у части больных - возрастанием активности АЛТ, несмотря на продолжающееся лечение ламивудином (Kosak N., 2000; Рейзис А.Р., 2003). Выявление клинических или лабораторных признаков обострения хронического процесса может рассматриваться как косвенный признак произошедшей мутации. YMDD-мутация не носит стойкого характера: перерыв в лечении на 3 месяца приводит к восстановлению доминирующего положения «дикого» штамма HBV и чувствительности к ламивудину (Gauthier J., 1999).

В нашем исследовании у двух больных (1- из HBeAg-положительной, 1 - из анти-HBe-положительной подгруппы), достигших вирусологической ремиссии через 1 и 3 мес от начала противовирусной терапии, через 9 и 12 мес на фоне лечения ламивудином произошло возобновление репликации HBV, что может быть расценено как проявление YMDD-мутации вируса. При этом уровень трансаминаз у данных пациентов оставался в пределах нормы.

Полученные в ходе проведения настоящего исследования результаты были проанализированы нами с учетом известных прогностических факторов, оказывающих влияние на результаты лечения ламивудином больных ХГВ: длительность инфицирования, пол ребенка, исходная активность трансаминаз и уровень вирусной репликации. Неблагоприятными факторами прогноза эффективности лечения считаются следующие: мужской пол, длительность инфицирования более 2 лет, низкая активность трансаминаз, высокий уровень вiremии (Sokal N., 2001; Heathcote J., 2002).

Проведенный анализ показал, что в основной группе больных, вошедших в наше исследование, преобладали мальчики (24 из 31), средняя длительность HBV-инфекции составила более 2 лет (в среднем  $5,9 \pm 0,8$  лет), преобладал исходно невысокий уровень трансаминаз. Исходя из этих данных, частоту достижения первичной (56,0%), стабильной (44,0%) и длительной (44,0%) вирусологической ремиссии, а также уровень рецидивов HBV-репликации (21,4% пациентов через 6 и 12 мес после завершения курса лечения) можно считать закономерными.

Терапия ламивудином не привела к появлению каких-либо побочных эффектов ни у одного из 31 ребенка с ХГВ, получавшего данный препарат.

Одной из задач нашего исследования было изучение уровня интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов), адгезинов ICAM-1, E-селектина и влияния терапии ламивудином на концентрацию данных цитокинов у детей с ХГВ.

Цитокины представляют собой эндогенные биологические активные вещества полипептидной природы, продукты активированных клеток иммунной системы. Они обуславливают межклеточные взаимодействия при гемопоэзе, воспалении, иммунном ответе. Имеется множество данных в пользу их участия в развитии и прогрессировании инфекционных заболеваний печени (Balkwill F., 1997; Galle P. 2001).

Помимо регуляции клеточного иммунного ответа цитокины оказывают хемоаттрактивное действие на нейтрофилы и моноциты/макрофаги, способствуя инфильтрации ими печеночной ткани и развитию воспалительной реакции. Дисбаланс в функционировании цитокиновой сети может лежать в основе многих патогенетических механизмов повреждения печени и оказывать влияние на течение и исход заболевания (Ивашкин В.Т., 2001; Астахин А.В., 2004).

Мы исследовали уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ),  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, а также молекул адгезии ICAM-1 и E-селектина в сыворотке крови у детей с ХГВ, не получающих лечение ламивудином (n=24), и у практически здоровых детей без инфекционных заболеваний, находившихся на диспансерном обследовании в НИИ педиатрии (n=15) (контрольная группа).

При определении концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) у детей с ХГВ, не получающих противовирусной терапии, отмечалось достоверное увеличение их уровня по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 7). Можно полагать, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов обусловлен стимуляцией мононуклеарных фагоцитов и усилением цитотоксической реакции, результатом чего является элиминация HBV-инфицированных гепатоцитов у пациентов с ХГВ.

У всех обследованных детей с ХГВ уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови был несколько снижен или находился в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения. Снижение концентрации ФНО- $\alpha$  объясняется

недостаточностью моноцитарно-макрофагальной составляющей фагоцитарных реакций у детей с хронической HBV-инфекцией (Ярилин А.А., 2000).

Концентрация ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$  в сыворотке крови у детей с ХГВ достоверно не отличалась от значений в контрольной группе ( $p>0,05$ ). Одним из условий, способствующих формированию хронического вирусного гепатита В, признается нарушение в системе интерферона, а именно - снижение его синтеза в лимфоцитах и макрофагах (Рафальский В.В., 2002).

Важную роль в реализации лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий играют молекулы межклеточной адгезии и селектины. Основная функция этой группы цитокинов - участие в миграции лимфоцитов, нейтрофилов в очаг воспаления и в представлении антигена Т-лимфоцитам активированными клетками эндотелия (Александров А.В., 2002; Jakson A., 2001)

При изучении нами содержания молекул межклеточной адгезии и селектинов (ICAM-1 и E-селектина) было выявлено, что у детей с ХГВ, не получающих ламивудин, отмечалось достоверное увеличение данных показателей по сравнению с контрольной группой детей ( $p<0,05$ ). Это объясняется тем, что активация ICAM-1 и E-селектина осуществляется провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, ИЛ-8) и увеличение содержания последних сопровождается повышением секреции молекул адгезии и E-селектина (Knoll P., 1998; Сергеева Т.В., 2002).

Таблица 7

**Содержание цитокинов в сыворотке крови детей с ХГВ и в контрольной группе**

Цитокины	Дети с ХГВ (n=24)	Контрольная группа (n=15)	Достоверность различий
ИЛ-6	59,7 $\pm$ 9,1	32,2 $\pm$ 0,41	p=0,0001
ИЛ-8	17,5 $\pm$ 3,9	3,6 $\pm$ 0,42	p=0,0001
ФНО- $\alpha$	3,3 $\pm$ 0,9	3,03 $\pm$ 1,1	p>0,05
ИФН- $\alpha$	7,8 $\pm$ 2,3	4,98 $\pm$ 0,32	p>0,05
ИФН- $\gamma$	9,1 $\pm$ 1,8	9,6 $\pm$ 0,9	p>0,05
ICAM-1	8,9 $\pm$ 1,3	4,28 $\pm$ 2,8	p=0,0001
E-селектин	25,6 $\pm$ 3,8	6,37 $\pm$ 0,58	p=0,0001

С целью изучения влияния терапии ламивудином на выраженность клеточного иммунитета и цитокинового статуса мы исследовали содержание цитокинов у 17 детей с ХГВ, получающих данный препарат.

Как видно из табл. 8, в группе детей с ХГВ, находящихся на лечении ламивудином ( $n=17$ ), уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 до начала терапии был достоверно ( $p<0,05$ ) выше, чем в контрольной группе ( $n=15$ ). На фоне применения ламивудина у детей с HBV-инфекцией отмечалось уменьшение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8, что, по-видимому, объясняется непосредственным ингибирующим воздействием препарата на процесс HBV-репликации, приводящим к стабилизации иммунорегуляторных механизмов функционирования противовирусного иммунитета.

Было установлено, что среднее содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 ( $80,1\pm 9,8$  пг/мл и  $19,8\pm 3,2$  пг/мл, соответственно) до начала терапии у детей основной группы, ответивших в последующем на терапию ламивудином, было достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем у детей основной группы, не достигших на фоне лечения первичной ремиссии ( $35,8 \pm 5,1$  пг/мл и  $5,8 \pm 1,2$  пг/мл, соответственно). Низкий исходный уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 у детей с ХГВ, не ответивших в последующем на противовирусную терапию, связан, вероятно, с нарушением функции Т-хелперного звена (Th-1, Th-2) и как следствие - с нарушением активации макрофагов, секретирующих данные цитокины (Chan C.V., 1998; Лукина Е.А., 1998).

Уровень  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона до начала и на фоне терапии ламивудином у детей с ХГВ достоверно не отличался от показателей в контрольной группе ( $p>0,05$ ). При этом на фоне лечения ламивудином отмечалась тенденция к повышению уровня ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , что можно объяснить активирующим воздействием противовирусной терапии на функцию иммунокомпетентных клеток - продуцентов  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона. Среднее содержание ИФН- $\alpha$  ( $2,6\pm 0,4$  пг/мл) у детей, получавших терапию ламивудином и не достигших в последующем ремиссии, было достоверно ниже, чем у пациентов, ответивших на лечение ( $4,98\pm 0,32$  пг/мл) ( $p<0,05$ ). Снижение стартового уровня ИФН- $\alpha$  в группе детей с ХГВ, не ответивших на проведение противовирусной терапии, связано, вероятно, с блокадой или дефектом рецепторного аппарата интерферонопродуцирующих клеток, следствием чего является снижение способности ИФН- $\alpha$  подавлять процессы транскрипции и трансляции вирусного генома.



Таблица 8

**Содержание интерлейкинов в сыворотке крови у детей с ХГВ на фоне терапии ламивудином и в контрольной группе.**

Группы детей	Периоды наблюдения	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	ИФН- $\alpha$ , пг/мл	ИФН- $\gamma$ , пг/мл	ICAM-1, пг/мл	E-селектин, пг/мл
Дети с ХГВ, получающие терапию ламивудином (n=17)	До начала терапии	68.0 $\pm$ 7.8*	14.5 $\pm$ 2.1*	3.3 $\pm$ 0.83	7.1 $\pm$ 0.9	10.6 $\pm$ 1.8	9.3 $\pm$ 1.1*	26.6 $\pm$ 1.9*
	6 мес от начала терапии	51.3 $\pm$ 8.8	8.2 $\pm$ 2.8	3.1 $\pm$ 0.7	18.2 $\pm$ 4.9	17.0 $\pm$ 4.7	5.9 $\pm$ 0.87	18.3 $\pm$ 3.3
	12 мес от начала терапии	43.7 $\pm$ 5.9	6.3 $\pm$ 1.7	3.0 $\pm$ 0.5	21.5 $\pm$ 4.1	19.9 $\pm$ 5.3	6.1 $\pm$ 1.7	24.0 $\pm$ 5.8
Контрольная группа (n=15)		32.3 $\pm$ 0.41	3.6 $\pm$ 0.42	3.03 $\pm$ 1.1	4.98 $\pm$ 0.32	9.6 $\pm$ 0.9	4.28 $\pm$ 2.8	6.37 $\pm$ 0.58

\*Различия в концентрации интерлейкинов в сыворотке крови достоверны по сравнению с контрольной группой.

Исходная средняя концентрация ИНФ-7 ( $16,3 \pm 2,3$  пг/мл) среди детей, ответивших в последующем на терапию ламивудином, была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у детей, не достигших первичной ремиссии ( $3,1 \pm 0,6$  пг/мл). Интерферон- $\gamma$  вырабатывается Т-хелперами 1 типа, поэтому снижение исходного уровня ИНФ- $\gamma$  среди детей с ХГВ, не достигших первичной ремиссии, объясняется, возможно, преобладанием у этих детей Т-супрессорной фракции с одновременной дисфункцией хелперной фракции, внутри которой может иметь место превалирование хелперов П-го типа над хелперами I-го типа (Волкова М.А., 1999; Учайкин В.Ф., 2001).

При изучении содержания интегринов (ICAM-1) и Е-селектина было выявлено, что исходный уровень этих цитокинов ( $11,2 \pm 1,1$  пг/мл и  $38,8 \pm 3,1$  пг/мл, соответственно) среди пациентов, достигших первичной ремиссии, был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе пациентов, не ответивших на лечение ( $4,28 \pm 2,8$  пг/мл и  $6,37 \pm 0,58$  пг/мл, соответственно). Можно полагать, что повышение концентрации молекул адгезии у детей, ответивших в последующем на терапию ламивудином, связано с параллельным возрастанием концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8, являющихся мощными активаторами экспрессии адгезивных молекул (Lichmann M., 1999; Ярилин А., 2000).

### **Выводы.**

1. В этиологической структуре хронических болезней печени у детей, госпитализированных в гепатологическое отделение НИИ педиатрии НЦЗД РАМН за период 1998-2004 гг., средний удельный вес хронического гепатита В составил  $27,4 \pm 6,4\%$ .

2. Хронический гепатит В у детей проявляется умеренно выраженными клинико-лабораторными признаками поражения печени в виде незначительной гепатомегалии (58,0%), астеновегетативного синдрома (55,7%), умеренного повышения уровня сывороточных трансаминаз (60,2% больных). Ни у одного из наблюдаемых 88 детей со средней продолжительностью хронической НВV-инфекции  $5,8 \pm 0,7$  лет не было выявлено клинических или морфологических признаков цирроза печени.

3. Ультразвуковые изменения у детей с хроническим гепатитом В проявляются умеренным увеличением обеих долей печени, диффузной неоднородностью и гиперэхогенностью паренхимы печени, а также отсутствием изменений паренхимы селезенки и диаметра воротной и селезеночной вен.

4. Морфологические изменения ткани печени у детей с хроническим гепатитом В проявляются преобладанием минимальной (28,6%) и низкой (52,3%) гистологической активности с признаками минимального фиброза печени у 61,9%, выраженного фиброза печени - у 9,5% детей.

5. Лечение ламивудином (12-месячный курс в дозе 3 мг/кг/сут) вызывает формирование первичной вирусологической ремиссии - (элиминацию ДНК HBV из сыворотки крови) у 56,0%, сероконверсию HBeAg на анти-HBe - у 23,8% детей с ХГВ при отсутствии побочных эффектов. Рецидив HBV-репликации отмечается у 21,4% пациентов, длительная и стабильная вирусологическая ремиссия формируется у 44,0% детей с ХГВ.

6. При естественном течении ХГВ у детей отмечается достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) адгезинов и селектинов (ICAM-1 и E-селектина) в сыворотке крови. Концентрация фактора некроза опухоли  $\alpha$ ,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона не изменяется.

7. Прогностическим фактором эффективности терапии ламивудином при хроническом гепатите В у детей является повышение концентрации сывороточных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-  $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ), адгезинов и селектинов (ICAM-1 и E-селектина).

### **Практические рекомендации:**

1. Диагноз хронического гепатита В у детей должен быть подтвержден результатами комплексного клиничко-лабораторного обследования, включающее морфологическое и ультразвуковое исследования, определение наличия маркеров гепатита В (HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe) и концентрации ДНК HBV в сыворотке крови.

2. В качестве терапии хронического гепатита В у детей рекомендуется использовать ламивудин в дозе 3 мг/кг/сут (не более 100 мг/сут) в течение 12 месяцев; лечение должно проводиться в условиях специализированного гепатологического отделения.

3. При оценке прогноза эффективности противовирусной терапии ламивудином у детей с ХГВ рекомендуется проводить комплексное исследование иммунного статуса, включающее определение исходного уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов и молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектина).

### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Строкова Т.В., Буканович О.В., Галич А.Б. Побочные эффекты применения  $\alpha$ -ИФН в лечении детей с ХГВ. // Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии», М, 2000, стр. 155.
2. Чистова Л.В., Строкова Т.В., Галич А.Б. Репликация вируса гепатита В у детей с ХГВ на фоне лечения ламивудином. // Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии», М., 2000, стр. 183.
3. Строкова Т.В., Потапов А.С., Галич А.Б. и др. Эффективность терапии ламивудином у детей с хроническим гепатитом В. // Материалы IV научно-практической конференции «Гепатит В, С, D - проблемы диагностики, лечения, профилактики». М., 2001, стр 32-33.
4. Каганов Б.С., Строкова Т.В., Галич А.Б.И др. Применение ламивудина в терапии хронического гепатита В у детей. // Материалы I Конгресс педиатров-инфекционистов. Вопросы современной педиатрии, 2002, приложение № 2, стр. 35.
5. Strokova T, Galitch A., Potapov A. Lamivudin treatment in chronic hepatitis B in children. // EASL, April 15-16,2002, Madrid (Spain).
6. Строкова Т.В., Галич А.Б., Якушенко СМ. и др. Ламивудин в лечении ХГВ у детей. // Материалы VII конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». Вопросы современной педиатрии, 2003, приложение № 1, стр. 25.
7. Багаева М.Э., Галич А.Б., Гундобина О.С., и др. Темпы формирования цирроза печени у детей с различными заболеваниями печени. // Материалы научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии». Вопросы современной педиатрии, 2003, приложение № 2, стр. 26.
8. Kaganov B., Chistova L., Strokova T., Galitch A. Lamivudin treatment in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. // Falk Simposium № 137. Liver diseases. Advances in treatment and prevention, October 17-19, 2003, Freiburg (Germany).

9. Галич А.Б., Строкова Т.В., Сенцова Т.Б. Комбинированная терапия хронического гепатита В у детей. // Материалы IX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», М, 2004, стр. 316.
- Ю.Галич А.Б., Строкова Т.В., Чистова Л.В. и др. Опыт применения комбинированной схемы терапии у детей с ХГВ. // Материалы IX Конгресса педиатров России. Вопросы современной педиатрии, 2004, приложение № 1, стр.59.
- П.Строкова Т.В., Галич А.Б., Якушенко СМ. и др. Динамика цитокинов на фоне терапии ламивудином у детей с ХГВ. // Всероссийская научно-практическая конференция «Вакцинопрофилактика и иммунотерапия, иммунокоррекция», М., 2004, стр. 43.



Из фондов Российской национальной библиотеки

Принято к исполнению 14/02/2005  
Исполнено 15/02/2005

Заказ № 598  
Тираж: 100 экз..

---

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900  
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93  
(095) 747-64-70  
(095) 318-40-68  
[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)

Из фондов Российской национальной библиотеки

22 МАР 2005

2647