



М.Ф. Денисова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
АМН Украины», Киев

## Научно-практические приоритеты детской гепатологии

### Ключевые слова

Дети, вирусные гепатиты, профилактика, диагностика, лечение.

Вирусные гепатиты (ВГ) как у взрослых, так и у детей являются актуальной медико-социальной проблемой здравоохранения [4, 6, 11, 13, 16].

Согласно последним данным ВОЗ, в разных странах мира ежегодно регистрируют около 50 млн больных гепатитом В, от которого умирает около 2 млн человек, из них не менее 100 тыс. — от фульминантных форм, 300 тыс. — от первичной карциномы и 700 тыс. — от цирроза печени [6, 10].

Доказано, что острая форма гепатита С в подавляющем большинстве случаев протекает в безжелтушном варианте и в 60–70 % случаев заканчивается хроническим гепатитом. На сегодня в мире насчитывается более 350 млн носителей вируса гепатита С. По прогнозам ВОЗ, на предстоящие 10–20 лет хронический гепатит С на 60 % увеличит количество больных циррозом печени, на 68 % — больных гепатокарциномой и на 280 % — пациентов с печеночной декомпенсацией [4, 11, 12, 16].

В Украине, как и в других странах мира, отмечается тенденция к росту распространенности хронических вирусных гепатитов (ХВГ), о чем свидетельствуют показатели как официальной статистики МЗ Украины, так и отделения болезней печени и органов пищеварения ГУ «Институт ПАГ АМН Украины», согласно которым частота ХВГ в структуре болезней печени за последние 5 лет увеличилась в 1,5 раза.

Приведенные статистические данные убедительно обосновывают необходимость во всестороннем изучении наиболее актуальных аспектов проблемы вирусных гепатитов в детском возрасте, что не только позволит сформировать концепцию данной патологии у детей, но и будет

способствовать внедрению в практику здравоохранения новейших достижений науки.

С позиции клинической эпидемиологической практики, важнейшим направлением современного этапа в изучении проблемы хронических вирусных гепатитов является специфическая их профилактика.

Согласно рекомендациям ВОЗ, с 1995 года тотальная вакцинация населения против гепатита В была намечена только в гиперэндемичных регионах, а с 1997 года — в остальных странах мира.

В Украине активная иммунизация против гепатита В включена в календарь детских профилактических прививок в 2000 году (приказ МЗ Украины № 276). Однако, несмотря на принятые меры, считаем целесообразным расширить показания к вакцинации против гепатита В, разработав национальную программу активной иммунизации, которая предусматривает вакцинацию:

- детей из домов ребенка, интернатов, специализированных учреждений;
- подростков, достигших 12-летнего возраста;
- детей с онкогематологическими заболеваниями, а также с болезнями почек, сердечно-сосудистой системы, для лечения которых используют аппаратуру с экстракорпоральной циркуляцией крови (АИК, «искусственная почка» и др.), длительную катетеризацию сосудов и другие парентеральные манипуляции (стерильная пункция, трепанобиопсия и др.).

Определенным вкладом в профилактику вирусных гепатитов является активное выявление и формирование групп детей повышенного риска в отношении заражения вирусами гепатитов. Указанное базируется на собственных данных, а именно результатах анализа клинических, в

частности анамнестических, данных, согласно которым 64 % обследованных могли быть инфицированы при инфузионной терапии, оперативных и стоматологических вмешательствах.

Наряду с известными потенциальными источниками инфекции — доноры, наркоманы с внутривенным введением наркотиков, дети, рожденные от инфицированных матерей, лица, приехавшие из гиперэндемичных регионов, больные хроническими заболеваниями печени неустановленной этиологии, больные и персонал отделений гемодиализа, реанимации, онкологических и туберкулезных санаториев — большого внимания заслуживают пути передачи инфекции, не связанные с медицинскими манипуляциями, в частности татуировки, ритуальные насечки, пирсинг, столь популярные у подростков.

Приведенные факторы в свою очередь формируют подходы к выявлению групп детей с высоким риском заражения вирусами гепатитов В и С, решение которых возможно путем ведения специализированных картотек в поликлиниках, детских дошкольных учреждениях и школах. Ведение специализированных картотек будет способствовать также диагностике ранних стадий хронических гепатитов, поскольку наличие в анамнезе жизни детей приведенных выше факторов риска инфицирования вирусами гепатитов делает обязательным скрининговое клиническое и лабораторно-инструментальное исследования, включающие определение активности трансаминаз, содержания билирубина в крови, наличия маркеров гепатитов В и С (HBs Ag, anti-HCV), УЗИ гепатобилиарной системы.

В первую очередь эти мероприятия будут способствовать не только целенаправленному лечению, диагностике, но и профилактике хронизации этой тяжелой патологии у детей и у взрослых.

Серьезной проблемой хронических гепатитов (ХГ) является верификация этиологии заболевания, которая определяет тактику лечения детей с данной патологией. Согласно данным последних консенсусов по диагностике и лечению гепатита С (Париж, 1999) [6] и гепатита В (Женева, 2002) [12], в основе их верификации лежат следующие положения:

- тщательное изучение эпидемиологического анамнеза в целях выявления факторов риска;
- использование иммуноферментных (твердофазный иммуноферментный анализ — Elisa) тестов второго и третьего поколений для определения в сыворотке крови антител;
- в случае сомнительных результатов Elisa рекомендуют проведение тестов с повышенной специфичностью — рекомбинантный иммуноблотинг;

- проведение полимеразной цепной реакции с использованием обратной транскриптазы (ОТ-ПЦР) для выявления РНК HCV и ДНК HBV;
- пункционная биопсия печени.

Наши исследования убеждают в необходимости использования вышеприведенных методов лабораторной диагностики хронических диффузных заболеваний печени, во-первых, не только с точки зрения установления этиологии болезни, но и для уточнения фазы заболевания, генетической структуры вируса, оценки эффективности этиотропной терапии.

Для клинической же практики существенное значение имеет оценка маркеров вирусной инфекции в сопоставлении с клиническими проявлениями болезни и с активностью трансаминаз.

Не вызывают трудностей те случаи ХВГ-В, которые клинически характеризуются типичными жалобами (слабость, быстрая утомляемость), гепатомегалией, желтухой, внепеченочными знаками (телеангиэктазии, пальмарная эритема), сопровождаются повышением активности трансаминаз, наличием маркеров репликации (HBeAg, ДНК HBV). Более сложные ситуации наблюдаются у детей с ХВГ-С, у которых наличие в сыворотке крови маркеров репликации вирусов далеко не всегда сопровождается повышением активности трансаминаз, что создает большие трудности в обосновании необходимости в применении противовирусной терапии. По нашим данным, наиболее информативным методом в этих случаях является только биопсия печени.

Все вышеприведенное свидетельствует об определенных трудностях в интерпретации результатов серологического обследования детей с хроническими гепатитами, особенно при отсутствии корреляции между показателями инфицирования, клинической симптоматикой и биохимическими показателями, характерными для болезни печени.

К наименее изученной в гепатологии у детей относится проблема хронизации диффузных заболеваний печени.

В настоящее время нет единой концепции персистенции HBV- и HCV-инфекции. В качестве ее возможных причин рассматривают дисбаланс продукции цитокинов, синтезируемых хелперами первого и второго типов, нарушение презентации антигенов вируса АПК и др.

Изучение патофизиологии интегративной и латентной фаз ХВГ, проведенное в нашем отделении, показало, что несмотря на регресс клинико-биохимических показателей и сероконверсию, у детей вне периода обострения заболева-

ния сохраняются нарушения метаболизма соединительной ткани, регионарной гемодинамики, микроциркуляторного русла печени, элиминирующих систем организма, что, с нашей точки зрения, повышает риск ранней трансформации хронического гепатита в цирроз печени.

Одним из возможных факторов, влияющих или определяющих прогрессирование заболевания, по нашим данным, является снижение функциональной активности биорегуляторной системы L-аргинин-NO, участвующей в ряде важнейших физиологических и патологических процессов в организме.

Данное предположение было подтверждено результатами изучения взаимосвязи между показателями обмена соединительной ткани и системы L-аргинин-NO, согласно которой установлена обратная зависимость между уровнем L-аргинина и NOx (суммарных нитритов и нитратов) в сыворотке крови и экскрецией NOx, а также прямой зависимостью между состоянием сосудистого тонуса и низкой активностью биорегуляторной системы L-аргинин-NO, что свидетельствует об активном участии системы в патогенезе ХГ [2, 8, 9, 15].

Исходя из основных физиологических эффектов азота оксида и полученных нами данных, можно высказать предположение о том, что существенное нарушение функционирования системы L-аргинин-NO и неадекватность ее ответной реакции на активный процесс в печени может в определенной мере способствовать прогрессированию заболевания путем дисрегуляции кровотока в печени, формирования портальной гипертензии за счет повышения резистентности печеночных артерий и активации фиброгенеза.

Одной из наиболее сложных проблем ХГ является также лечение детей с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии.

В педиатрической практике мы встречаемся со следующими клиническими ситуациями, требующими своего разрешения:

- хронический прогрессирующий гепатит с трансформацией в цирроз печени;
- хронический гепатит с высоким уровнем содержания вируса и высокой активностью патологического процесса;
- хронический гепатит С с нормальными показателями трансаминаз;
- цирроз с активным гепатитом и риском развития декомпенсированной стадии портальной гипертензии.

В этих случаях прежде всего следует решить, кто из пациентов нуждается в противовирусных препаратах.

Для обоснования целесообразности и необходимости в проведении специфической противовирусной терапии рекомендуем использовать критерии, разработанные ведущими гепатологическими клиниками [2, 4–7, 10, 12, 14]. К ним относятся положительные результаты определения маркеров репликации вирусов (HBe Ag, anti-HBe Ag, HBs Ag, anti-HCV Ig M, anti-HDV IgM), повышенный уровень трансаминаз, морфологическое подтверждение повреждения печени.

Рекомендации, основанные на опыте европейских педиатров и гепатологов, указывают на то, что кандидатами на проведение лечения препаратами интерферона-альфа являются дети старше 2 лет, у которых диагностированы маркеры репликации вируса и повышенная активность трансаминаз. Курс ИФН в течение 6 мес в дозе 5–6 млн ЕД/м<sup>2</sup> 3 раза в 1 нед эффективен у детей с высоким уровнем АЛТ и низким вирусемии [6].

Монотерапия препаратами аномальных нуклеозидов эффективна у пациентов с высоким уровнем АЛТ и выраженными гистологическими изменениями, не ответивших на лечение препаратами интерферона или имевших противопоказания к их применению. Появление УМДД-мутантных форм вирусного гепатита В, которые отмечаются у 19 % леченных ламивудином, требует прекращения терапии [6].

Результаты комбинированной терапии ламивудином и интерфероном у детей Европейского региона с ХВГ изучаются, и, по предварительным данным, они многообещающи.

Мировой опыт интерферонотерапии по поводу ХГ-С у детей не насчитывает еще и 10 лет. Опубликованные результаты терапии трудно систематизировать, поскольку они неоднородны по исходным данным больных и режимам лечения. Заслуживает внимания схема ИФ-терапии у детей с ХГ-С в зависимости от возраста больных и генотипа вируса, предложенная А.Р. Рейзис [14]. По данным автора, полная ремиссия была достигнута у 40,5 % больных, рецидивы отмечены в 16,2 % случаев.

Неудовлетворительные результаты лечения не только детей, но и взрослых больных с хроническими вирусными гепатитами привлекли внимание исследователей к изучению причин неэффективности противовирусной терапии.

Результаты многоцентровых исследований у взрослых больных с хроническими вирусными гепатитами выявили ряд факторов, прогнозирующих неудовлетворительные результаты лечения, к числу которых относятся:

- избыточная масса тела;
- высокий уровень воспалительного процесса в печени, по результатам биопсии;

- высокий уровень АЛТ (в 3 раза выше нормы);
- наличие HBe Ag-антигена;
- уровень ДНК HBV более 1495 мэкв/мл;
- исходный уровень вирусемии > 100 пкг/мл.

Помимо указанных факторов, существенное значение имеют и факторы инфекционного агента, в частности фенотипическая (повышение уровня ДНК-вируса в сыворотке крови в ходе лечения) и генотипическая (обнаружение мутаций в гене вирусной полимеразы, быстрая смена доминирующего квазивида, мутации NS5A участка генома при HCV, мутации в core promoter и pre-core участке генома HBV) резистентность.

Таким образом, развитие резистентности вирусов гепатитов к препаратам является серьезной терапевтической проблемой, для преодоления которой предложен ряд мероприятий.

- Коррекция диеты для снижения массы тела.
- Коррекция доз противовирусных препаратов:
  - «ПЭГ-Интрон» в дозе 1,5 мг/кг и рибавирина по 800 мг при массе тела < 75 кг и 1000–1200 мг — при > 75 кг;
  - снижение доз или полная отмена иммуносупрессантов при их использовании;
  - больным гепатитом В в фазу репликации при неэффективности интерферона рекомендуют комбинированную терапию ламивудином в дозе 100 мг раз в 1 сут на протяжении 20 сут с последующим назначением интерферона в дозе 5 млн ЕД 3 раза в 1 нед.
- Продолжительность комбинированной терапии (24 нед).

Приведенные рекомендации касаются взрослых больных, и их пока не изучали педиатры.

Касаясь вопросов фармакотерапии болезней печени вирусной природы, мы не можем не сослаться на опыт нашей клиники. Коррекция патогенетической терапии была проведена у 36 детей с хроническим ХГ-В и у 22 — ХГ-С с учетом особенностей обмена соединительной ткани, артерио-портальной гемодинамики, процессов фиброгенеза, эндогенной интоксикации и участия в реализации указанных патофизиологических реакций системы L-аргинин-NO.

С этой целью нами был модифицирован лечебный стол № 5 за счет обогащения рациона больного ребенка продуктами, содержащими аминокислоту L-аргинин (творог, сыр, мясо куриное, нежирная свинина, говяжья печень, белая фасоль).

В традиционный медикаментозный комплекс ХГ (противовирусные препараты по показаниям,

гепатопротекторы, антиоксиданты) нами были включены донаторы азота оксида, в частности «Цитрагенин», который устраняет микроциркуляторные и метаболические нарушения.

Нами установлено, что восстановление функции системы L-аргинин-NO способствовало более быстрой регрессии основных клинических синдромов, стабилизации обмена белков соединительной ткани, что подтверждалось нормализацией показателей свободной и пептидосвязанной фракций гидроксипролина в сыворотке крови, уменьшению вазоконстрикции артериального сегмента, увеличению количества функционирующих капилляров, нормализации внутрисосудистых изменений и показателя объемного кровотока [3].

Таким образом, приведенный ряд наиболее актуальных вопросов проблемы хронических болезней печени вирусной этиологии в детском возрасте, с одной стороны, подчеркивает большую медико-социальную ее значимость, а с другой — диктует необходимость в разработке научно-практической программы, в которой были бы отражены как организационные, так и научные аспекты.

Основной акцент, с нашей точки зрения, должен быть сделан на эпидемиологии и профилактике хронических гепатитов, совершенствовании ранней их диагностики, доступной для поликлинических отделений, начиная с районного уровня, а также реабилитационных мероприятий.

Научные исследования по проблеме хронических вирусных гепатитов следует сконцентрировать на изучении фенотипа больных, особенностях иммунного ответа на инфицирование вирусами гепатитов в возрастном аспекте, исследовании механизмов прогрессирования болезни.

Перспективны научные исследования, направленные на уточнение роли клеточного звена иммунитета, аутоиммунных реакций, активности системы эндогенного интерферона, HLA-системы, определяющих характер иммунного ответа и исхода заболевания.

Назрела также необходимость в проведении многоцентровых рандомизированных исследований по изучению эффективности противовирусной терапии, что позволит определить наиболее оптимальный режим дозирования интерферонов и аномальных нуклеозидов у детей различных возрастных групп, установить причины резистентности к противовирусной терапии.

## Список літератури

1. Возіанова Ж.Г., Корчинський М.Ч. Перспективи та особливості застосування деяких препаратів  $\alpha 2$  інтерферону в лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити // Сучасні інфекції.— 2002.— № 3.— С. 34—36.
2. Денисова М.Ф., Ципкун А.Г., Березенко В.С., Касянчук Н.В. Состояние системы L-аргинин-NO у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени // Матер. XI конгресса детских гастроэнтерологов России: «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей».— М., 2004.— С. 377—378.
3. Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Березенко В.С., Шадрін О.Г., Кудрей Ю.В. Ефективність використання донаторів оксиду азоту на прикладі цитраглініну у дітей з хронічними вірусними гепатитами В та С // Сучасна гастроентерол.— 2002.— № 1.— С. 71—72.
4. Джонас М.М. Гепатит С у дітей // Гепатолоджи Ревьюс.— 2004.— № 1.— С. 32—38.
5. Достижения в терапии хронических вирусных гепатитов: клиническое осмысление новых научных данных // Матер. симпозиума. Москва, 19 марта 2003.— М., 2003.— С. 19.
6. Консенсус по диагностике и лечению гепатита В в Европейской Ассоциации по изучению болезней печени (Сборник публикаций). 13—14 сентября 2002 г.— Женева, Швейцария.— С. 62.
7. Крель П.Е., Никулкина Е.Н., Лопаткина Т.Н. и др. Комбинированная терапия интерфероном А и ребетолом хронического гепатита С. Наиболее эффективный режим дозирования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 2.— С. 51—54.
8. Лук'янова О.М., Березенко В.С., Кудрей Ю.В. Особливості функціонування системи L-аргінин-NO у дітей з хронічним вірусним гепатитом та цирозом печінки // Перинатол. та педіатр.— 2004.— № 3.— С. 20—23.
9. Лук'янова О.М., Тищенко В.К., Кудрей Ю.В. Особливості метаболізму сполучної тканини у дітей з хронічним гепатитом // Перинатол. та педіатр.— 2003.— № 1.— С. 17—20.
10. Малик А.Х., Ли У.М. Хроническое носительство вируса гепатита В: подходы к лечению в новом тысячелетии // Междунар. журн. мед. практи.— 2001.— № 4.— С. 56—63.
11. Молочнова О.В., Гаспарян М.О., Чаплыгина Г.В. Течение и исходы гепатита С у детей // Педиатрия.— 2001.— № 1.— С. 32—38.
12. Никитин И.Г. Основные положения и вопросы «Консенсуса по диагностике и лечению гепатита С» Европейской Ассоциации по изучению болезней печени // Мед. кафедра.— 2002.— № 2.— С. 37—41.
13. Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей в XX веке и проблемы XXI века // Педиатрия.— 2001.— № 1.— С. 5—9.
14. Рейзич А.Р. Противовирусное лечение хронического гепатита С у детей и подростков // Мед. кафедра.— 2002.— № 2.— С. 30—35.
15. Роль системи L-аргінин-оксид азоту в патогенезі хронічних вірусних гепатитів у дітей // Матер. конгресу педіатрів України. 7—9 жовтня, 2003.— К., 2003.— С. 291—292.
16. Davidson M.S., Kelly D.A. Management strategies for hepatitis C virus infection in children // *Pediatr. Drugs.*— 2008.— 10 (6).— P. 357—364.
17. Jonas M.M., Little N.R., Gardner S.D. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety // *J. Viral Hepatitis.*— 2008.— 15.— P. 20—27.

М.Ф. Денисова

## Науково-практичні пріоритети дитячої гепатології

У статті викладено головні напрями вивчення проблеми хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) у дітей, наведено розширені показання до вакцинації проти гепатиту В, проаналізовано доцільність формування груп дітей з підвищеним ризиком стосовно зараження вірусами гепатитів В та С, обговорено складнощі в інтерпретації результатів серологічного обстеження дітей з ХВГ.

Наведено результати власних досліджень функціональної активності біорегуляторної системи L-аргінин-NO у дітей з ХВГ В і С, висловлено припущення про те, що неадекватність відповідної реакції згаданої системи на активний процес у печінці може сприяти прогресуванню ХВГ у дитячому віці. Наведено дані стосовно ефективності використання донаторів азоту оксиду в разі патогенетичної терапії ХВГ на прикладі препарату «Цитраглінін».

M.F. Denisova

## Scientific and practical priorities of the pediatric hepatology

The author of the paper states the basic directions in the study of the problem of chronic viral hepatitis (CVH) in pediatric patients, lists the extended indications for vaccination against hepatitis B, analyzes the advisability of the forming of children groups with the increased risk of infection with hepatitis B and C viruses, and discusses the difficulties in the interpretation of results of serological tests of children with the CVHs. The results of own investigations have been presented as regards the functional activity of the bioregulatory L-arginine-NO system in children with CVHs B and C and a guess has been made that the inadequacy of the response of the above stated system on the active process in liver can promote the CVHs progression in pediatric age. The data about the efficiency of the use of the nitric oxide donors in the case of CVH pathogenetic therapy have been presented on the example of Citrarginine treatment.

### Контактна інформація

Денисова Маргарита Федорівна, д. мед. н., проф., зав. відділення  
04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8  
E-mail: ipag@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 14 вересня 2009 р.