

# Применение Протефлазида в комплексной терапии детей с хроническим гепатитом С

Т.А. Крючко, Мохаммед М. А. Абдалаал

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Течение хронического гепатита С у детей характеризуется превалированием больных в фазе реактивации (58,3%). Основными клиническими проявлениями ХГС у обследованных детей были жалобы астеновегетативного (70,8%), диспепсического (50,0%) и желтушного (12,5%) синдромов. Исследования центральной и периферической гемодинамики показали изменение диаметра воротной вены, увеличение пульсационного индекса и индекса резистентности в обеих фазах инфекционного процесса. Результаты исследования показателей интерференового профиля характеризовались повышением противовирусного интерферона- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) в фазе реактивации в 5 раз. Применение лечебного комплекса с включением противовирусного препарата Протефлазид и мембраностабилизатора Тиотриазолина в терапии детей с ХГС способствовало уменьшению интенсивности вирусной репликации, повышению INF- $\alpha$  в латентной фазе и нормализации гемодинамических показателей.

**Ключевые слова:** дети, хронический гепатит С, интерфероны б и г, гемодинамика, Протефлазид.

Хронические вирусные гепатиты рассматриваются ВОЗ как серьезная проблема охраны здоровья в обществе из-за их широкого распространения, прогрессирования инфекции, неблагоприятных исходов. По оценке специалистов, вирусом гепатита С (HCV) в мире инфицировано от 200 млн. до 1 млрд. человек, из которых не менее чем у 350 млн. присутствуют признаки хронического поражения печени [1]. В связи с особенностями течения, прогрессирующим ростом распространенности и отсутствием эффективной профилактики именно гепатит С (ГС) привлекает к себе все большее внимание педиатров, терапевтов и инфекционистов. В этиологической структуре всех вирусных гепатитов, регистрируемых во всем мире, около 50% составляет гепатит С [2]. С 2003 года в Украине начали официально регистрировать случаи заболеваний вирусного гепатита С (ВГС), но несовершенство диагностических возможностей лабораторий в регионах крайне ограничивает эпидемиологические исследования и затрудняет своевременность постановки диагноза.

На сегодняшний день не вызывает сомнения точка зрения, что естественное течение ВГС у большинства детей является более легким, хотя и более длительным по сравнению с инфекцией, приобретенной в зрелом возрасте. В то же время остается дискуссионным вопрос о возможности самозлечения больных с ХГС [3, 4]. Таким образом, данные различных авторов свидетельствуют о глубоких и разнообразных иммунных и гемодинамических нарушениях в результате HCV-инфекции. Эти нарушения играют ведущую патогенетическую роль в ходе формирования хронического воспалительного процесса [5, 6].

Целью настоящей работы было изучение клинико-гемодинамических нарушений у детей с ХГС в зависимости от фазы заболевания и их комплексной коррекции с применением противовирусного препарата Протефлазид и мембраностабилизатора Тиотриазолин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 24 ребенка с хроническим гепатитом С в возрасте от 6 до 15 лет, которые находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Полтавской областной детской клинической больницы. Контрольную группу составили здоровые дети (n=30) аналогичного пола и возраста.

Диагноз хронического гепатита С (ХГС) устанавливали на основании клинико-лабораторных, серологических и молекулярно-биологических данных. Серологические и молекулярно-биологические исследования включали в себя определение анти-HCV и РНК HCV. Для выявления РНК HCV применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с тест-набором "Полигеп-С" (г. Москва). Для определения анти-HCV использовали тест-системы 3-го поколения на основе иммуноферментного анализа (ИФА) производства "Вектор-Бест" (г. Новосибирск).

Всем больным, которые находились под наблюдением, степень фиброобразования печени оценивали с помощью УЗ-исследования. В оценке степени фиброобразования печени мы использовали УЗ-критерии, разработанные на кафедре инфекционных болезней Российского государственного медицинского университета (г. Москва) А.Г. Писаревым и В.Ф. Учайкиным. Для характеристики внутрипеченочного кровотока использовали доплерометрию на аппарате «ALOKA» SSD-500 конвексным датчиком с частотой 3,5-5 МГц. Определяли диаметр воротной вены (диаметр VP), показатель объемного кровотока в воротной вене (Vоб.) и максимальную скорость кровотока в воротной вене (Vmax); рассчитывали коэффициенты артериальной гемодинамики: индекс резистентности ( $IR = V_{max} - V_{min} / V_{max}$ ) и пульсационный индекс ( $PI = V_{max} / V_{min}$ ).

Концентрацию интерферонов в сыворотке крови определяли при помощи коммерческих наборов для иммуноферментного анализа ("Вектор-Бест", г. Новосибирск и «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, Россия).

Полученные результаты обработаны методами математической статистики с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel с вычислением достоверности различия по критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соответственно полученным данным установлено, что среди больных ХГС фаза реактивации отмечалась у 14 (58,3%), латентная фаза – у 10 (41,7%) обследованных детей. Фаза реактивации устанавливалась при обнаружении у детей в сыворотке крови анти-HCV IgM и РНК HCV. Латентная фаза – у детей, в сыворотке крови которых диагностировано присутствие анти-HCV IgG.

Анализ распределения обследованных детей по полу выявил, что у детей с ХГС преобладали мальчики (65,6%), причем этот приоритет сохранялся во всех возрастных группах с максимально высоким соотношением (71,4%) в группе

больных детей от 3 до 6 лет и относительно небольшим (60,0%) в группе 10-12 лет. Соответственно выявленным закономерностям была подобрана и контрольная группа – мальчики среди здоровых детей составляли 66,7%. Анализ возрастных особенностей обследованных детей показал, что с возрастом число больных детей с ХГС увеличивается. Наибольший процент выявляемости наблюдался в подгруппах 12-15 лет (39,1%) и 15-18 лет (20,3%).

Анализ возрастных особенностей показал, что наибольшее число больных детей в фазе реактивации (57,1%) выявлялось в возрасте 12-16 лет, наименьшее – в возрасте 2-6 лет (14,3%). Латентная фаза инфекционного процесса соответственно (70%) выявлялась в старшей возрастной подгруппе, реже (30%) – у детей 7-11 лет.

Выраженность клинических проявлений у обследованных нами детей с ХГС была индивидуальна, но в целом для них была характерна тенденция к незначительным, слабо выраженным жалобам (табл. 1). Астеновегетативный синдром был более характерен для детей старшей возрастной группы (70,8%). Диспепсический синдром наблюдался у половины обследованных (50%) и был характерен для детей 12-14 лет. Смешанный астеновегетативный и диспепсический синдром встречался у 41,7% обследованных со средним возрастом 12,3 года. Смешанный артралгический и диспепсический синдром встречался еще реже – у 33,3% обследованных со средним возрастом 13,5 года. Наиболее редким у обследованных был желтушный синдром (12,5%), который характеризовал больных детей со средним возрастом 9,2 года.

Дети, которые находились в фазе реактивации, чаще имели симптомы гепатомегалии (71,4%, против 50,0% в латентной фазе), спленомегалии (21,4% против 10,0%), желтухи, в виде иктеричности склер (71,4% против 40,0%) или желтушности кожи (14,3% против 0%). В то же время такие симптомы, как пальмарная эритема, телеангиэктазии, ксантомы встречались практически с одинаковой частотой как у больных детей в фазе реактивации, так и в латентной фазе болезни.

При ультразвуковом исследовании мы выявили, что большинство обследованных как в активной фазе заболевания (42,85%), так и в латентной фазе (50,0%), не имели признаков фиброза. Дети со слабовыраженным фиброзом как в активной фазе (35,7%), так и в латентной фазе (30,0%), встречались практически с одинаковой частотой. Умеренно выраженный и выраженный фиброз распределились также почти равномерно в группах больных детей в латентной фазе и фазе реактивации инфекционного процесса.

Ультразвуковое исследование было дополнено исследованием состояния центральной и периферической гемодинамики методом доплерометрии у детей с ХГС. С внедрением в клиническую практику ультразвуковых методов исследования появилась возможность визуализации многих паренхиматозных органов, в том числе и печени. Так, при УЗИ у больных детей с вирусным гепатитом мы выявляли повышенную эхогенность печени, усиленный сосудистый рисунок, расширенную воротную вену. Вирусный гепатит является достаточно распространенным заболеванием, иногда трудно поддающимся диагностике. Поэтому актуальной является задача создания программы обработки ультразвуковых эхограмм печени с целью диагностики гепатита.

Согласно полученным результатам (табл. 2) для детей с ХГС характерно изменение диаметра воротной вены. Увеличение этого показателя было более значимым у детей в фазе реактивации ( $p < 0,05$ ). Достоверных изменений скоростных показателей кровотока у обследованных детей нами не выявлено.

Таблица 1  
Частота клинических синдромов у обследованных детей с ХГС

Синдромы болезни	Количество больных, n=24	
	абс.	%
Астеновегетативный	17	70,8
Диспепсический	12	50
Смешанный:	10	41,7
астеновегетативный и диспепсический		
артралгический и диспепсический	8	33,3
желтушный	3	12,5

Таблица 2  
Показатели гемодинамики у детей с хроническим гепатитом С в зависимости от фазы инфекционного процесса

Показатель	Дети с ХГС, n=24		Контрольная группа, n=30
	фаза реактивации	латентная фаза	
Диаметр в.в., мм	8,38±0,13*	8,06±0,11*	7,2±0,06
Vmax в.в., м/с	0,20±0,04	0,22±0,06	0,25±0,03
Воб. в.в., мл/с	10,5±2,13	12,7±2,08	9,55±2,01

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с показателями здоровых детей

Таблица 3  
Допплерографические показатели у детей с ХГС в зависимости от фазы инфекционного процесса

Показатель	Дети с ХГС, n=24		Контрольная группа, n=30
	фаза реактивации	латентная фаза	
PI п.а., усл. ед.	1,64±0,34	1,91±0,23*	1,35 ± 0,1
RI п.а., усл. ед.	0,66±0,21	0,46±0,07*	0,64 ± 0,04

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с показателями здоровых детей

Наиболее информативными, на наш взгляд, оказались показатели кровотока в артериальных сосудах (табл. 3). Так, у больных в латентной фазе пульсационный индекс увеличивался на 11,8%, прирост индекса резистентности составил 26,2%. Это можно объяснить тем, что при ХГС поражается как паренхима, так и строма печени, которая представлена сосудистой системой органа и первой реагирует на патологические изменения.

Исследования показателей интерферонового профиля у детей с ХГС выявили, что концентрация ИФН-а превышала показатели здоровых детей. Анализ содержания ИФН в зависимости от фазы патологического процесса показал связь этих показателей с активностью заболевания: у больных ХГС в активной фазе концентрация ИФН-а превышала контрольные значения более чем в 5 раз, в латентной – в 2 раза. Повышение концентрации циркулирующего ИФН-g, входящего в набор иммунорегуляторных молекул, характерный для Th1 клона Т-лимфоцитов, может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это указывает, что Th1 цитокины принимают активное участие в патогенезе повреждения печени при хронических гепатитах [7, 8].

Терапия хронического гепатита С представляет довольно большие трудности. По современным представлениям, в

основе развития хронического вирусного гепатита лежит пролонгированная персистенция вирусных агентов, возникающая в результате функциональной дефектности факторов клеточного и гуморального иммунитета, блокады специфических эффекторных реакций и системы интерфероногенеза.

Исходя из вышеизложенного, основной этиотропной терапией ХГС является использование различных препаратов ИФН – внутриклеточных белков, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами со специфическими рецепторами на поверхности клеток, активирующих различные ферменты и гены, что приводит к торможению вирусной репликации, высвобождению РНК вируса, его сборки и проникновения в клетку.

Решение о назначении противовирусной терапии принимается с учетом всех параметров заболевания: серологической стадии и активности, длительности заболевания, сопутствующей патологии, вирусологических особенностей инфекционного процесса, включая гепатит, вирусной нагрузки и других критериев [9, 10].

Учитывая возраст, сопутствующую патологию некоторых из обследованных нами детей с ХГС, а также результаты, полученные в ходе обследования, – относительно невысокие показатели активности трансаминаз и сохраненная активная продукция эндогенного интерферона, что указывало на нецелесообразность ИФ-терапии, мы остановили свой выбор на терапии с использованием индукторов эндогенного интерферона, разделив тем самым точку зрения многих российских ученых [11]. Выявленные нарушения внутрипеченочной гемодинамики у больных с ХГС, возможно, объясняются компенсаторными механизмами, которые направлены на улучшение синусоидного кровотока для поддержания нормального функционирования печени. Экспериментальными исследованиями доказано выраженное антиоксидантное, противовоспалительное, мембраностабилизирующее действие тиотриазолина.

С целью коррекции выявленных нарушений нами проведена оценка эффективности лечебного комплекса с включением противовирусного препарата Протефлазид, который назначался детям на протяжении 6 месяцев и мембраностабилизатора Тиотриазолин на протяжении 1 мес.

Всем детям спустя 6 месяцев был проведен комплекс соответствующих клинико-лабораторных и необходимых инструментальных исследований. Эффективность терапии оценивалась по результатам сравнительного анализа динамики клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования до и после лечения.

Вирусологический критерий оценки эффективности лечения является одним из наиболее четких критериев, используемых в большинстве клинических исследований. Результаты серологического обследования детей после 6 месяцев лечения демонстрируют достоверное снижение анти HCV IgM и снижение РНК HCV.

Таким образом, полученные результаты позволяют диагностировать первичную вирусологическую ремиссию у 6 из 14 детей, получавших комплексную терапию.

Терапия с включением индуктора эндогенного интерферона приводила к повышению уровня ИФН-б (табл. 4).

Результаты доплерографического исследования после комплексной коррекции продемонстрировали нормализацию показателей периферической гемодинамики: снижение индекса резистентности и пульсационного индекса, и увеличение объемного кровотока и максимальной скорости потока в воротной вене (табл. 5).

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о достаточной клинико-лабораторной эффективности применяемого лечебного комплекса детям с ХГС.

Таблица 4

**Изменения показателей интерферонового профиля у детей с ХГС**

Показатели	Здоровые дети, n=30	Дети с ХГС, n=24	
		до лечения	после лечения
ИФН-α, пг/мл	6,8±1,3	28,3±3,5 p<0,001	37,6±2,1 p<0,001 p <sub>1</sub> 0,001
ИФН-α, пг/мл	144,9±2,5	183,0±3,1 p<0,001	188,8±3,7 p<0,001 p <sub>1</sub> 0,05

Примечание: p – показатель достоверности различий по сравнению с показателями здоровых детей; p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий по сравнению с показателями детей с ХГС до лечения (получен методом сравнения связанных групп).

Таблица 5

**Динамика показателей печеночной гемодинамики у детей с ХГС**

Показатели	Дети с ХГС, n=24		Контрольная группа, n=30
	до лечения	после лечения	
Диаметр VP, мм	8,18±0,11	7,34±0,09*	7,2±0,06
Vmax в.в., м/с	0,20±0,04	0,27±0,06*	0,25±0,03
Vоб., мл/с	11,4±2,21	9,71±1,68*	9,55±2,01
PI, усл. од.	1,78±0,2	1,5±0,12*	1,35±0,1
IR, усл. од.	0,9±0,07	0,81±0,05*	0,72±0,04

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с показателями детей до лечения

**Застосування Протефлазиду в комплексній терапії дітей з хронічним гепатитом С**  
**Т.О Крючко., Мохамед М.А. Абдалаал**

Перебіг хронічного гепатиту С у дітей характеризується переважанням хворих у фазі реактивації (58,3%). Основними клінічними проявами ХГС у обстежених дітей були скарги астеновегетативного (70,8%), диспептичного (50,0%) та жовтяничного (12,5%) синдромів. Дослідження центральної та периферичної гемодинаміки показали зміни діаметра воротної вени, підвищення індексу резистентності та пульсаційного індексу в обох фазах інфекційного процесу. Результати дослідження показників інтерферонового профілю показали підвищення противірусного інтерферону-б (INF-б) в фазі реактивації в 5 разів. Застосування лікувального комплексу з включенням противірусного препарату Протефлазид та мембраностабілізатора тиотриазоліну в терапії дітей з ХГС сприяло зменшенню інтенсивності вірусної реплікації, підвищенню INF-б в латентній фазі та нормалізації гемодинамічних показників.

**Ключові слова:** діти, хронічний гепатит С, інтерферони б та з, гемодинаміка, Протефлазид.

**Application of protephlasidum in complex therapy of children with chronic hepatitis C**  
**T.A. Kruchko, Mohammed M.A. Abdalaal**

Flow of chronic hepatitis C at children is characterized by predominating of phase of reactivation (58,3%). The clinical displays were characterized by the complaints of asthenovegetal (70,8%), dyspepsia (50%) and icteric (12,5%) syndromes. Researches of central and peripheral hemodynamics showed the changes of diameter of collar vein in both phases (p<0,005). Increase of pulsation index and index

of resistance. The analysis of maintenance of interferon in the whey of blood showed the increase of concentration in the phase of reactivation more than in 5 times. Application of Protephlasidum in complex therapy of children with ChHC was characterized by diminishing of intensity of viral replication in 20,6% cases and increase of concentration of interferon- $\beta$  in a latent phase.

Including of thyotriozolinum in complex therapy was instrumental in normalization of hemodynamics indexes.

**Keywords:** children, chronic hepatitis C, interferon- $\beta$  and  $\alpha$ , Protephlasidum.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчных путей: Пер. с англ. М: Медицина; 1999.
2. Учайкин В.Ф., Чердиченко Т.В., Писарев А.Г. Оценка течения хронического гепатита у детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2000; 2: 48–56.
3. Лук'янова О.М., Тараховський М.Л., Денисова М.Ф., Задорожня Т.Д., Бабко С.О., Березенко В.С. Хронічні гепатити у дітей (проблеми патогенезу та терапії). Тези доповідей 10-го з'їзду педіатрів України. К;1999: 102.
4. Лукьянова Е.М., Денисова М.Ф. Актуальные проблемы детской гепатологии. Тези доповідей науково-практичної конференції дитячих гастроентерологів України. Чернівці; 2000: 43–45.
5. Соринсон С.Н., Корочкина О.В., Жданов Ю.Е. и др. Латентная фаза хронического гепатита. Критерии диагностики и терапевтической тактики. Вирусные гепатиты 1999; 1 (5): 17–21.
6. Quin J.W. Aust. N. Z.J. Med. 1997; 27: 611–618.
7. Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевников В.С. и др. Показатели эффекторного звена иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке при вирусном гепатите С и сочетанной форме инфекции С+В. Алергология и иммунология 2000; 1 (2): 107.
8. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., Чердиченко Т.В. и др. Лечение рекомбинантным б2-интерфероном детей с хроническими гепатитами В и С. Эпидемиол. и инфек. болезни 1996; 3: 36–39.
9. Малый В.П., Пеньков Д.Б. Индукторы эндогенного интерферона в терапии острых и хронических форм вирусного гепатита С. Сучасн. инфекц. 2000; 2: 41–45.
10. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К. Изучение вирусных гепатитов в клиническом отделении детей. Эпидемиол. и инфек. болезни 1999; 2: 46–48.
11. Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрической практике. Санкт-Петербург; 2000: 15.