

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА «ФЛАВОЗИД» В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Т.А. Крючко, И.Н. Несина

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

**Резюме.** Течение хронических гепатитов вирусной этиологии у детей характеризуется превалированием количества больных в фазе репликации. Основными клиническими проявлениями ХГ у обследованных детей были диспептический и астеновегетативный синдромы. Исследования иммунного статуса показали умеренные или значительные изменения клеточного иммунитета — субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение количества Т-хелперов было более выражено у больных ХГС, а повышение количества Т-супрессоров — у больных ХГВ. Результаты исследования показателей интерферон-нового профиля характеризовались повышением противовирусного интерферона- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) и иммунного интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). Включение противовирусного препарата «Флавозид» в схему комплексного лечения детей с ХГ способствовало положительной динамике клинико-лабораторных показателей и повышению концентрации ИФН.

**Ключевые слова:** дети, хронические гепатиты В и С, интерфероны  $\alpha$  и  $\gamma$ , иммунограмма, Флавозид.

## Вступление

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) по своей социально-экономической и медицинской значимости занимают одно из ведущих мест в патологии человека, характеризуясь глобальным распространением, неуклонной тенденцией к росту заболеваемости, в основном хроническими формами, и высоким уровнем в структуре смертности в мире [9,11]. Вирусные гепатиты, помимо острых респираторных заболеваний, ВИЧ-инфекции и, в ряде регионов, туберкулеза, составляют группу кризисных инфекций современности [3,10]. За годы интенсивного изучения проблем ХВГ отечественными и зарубежными исследователями раскрыты многие принципиальные вопросы этиологии, патогенеза, верификации диагноза, течения и исходов этой группы инфекций [1].

Терапия хронических гепатитов представляет довольно большие трудности. Согласно современным представлениям, в основе развития ХВГ лежит пролонгированная персистенция вирусных агентов, возникающая в результате функциональных дефектов факторов клеточного и гуморального иммунитета, блокады специфических эффекторных реакций и системы интерфероногенеза [13].

Среди многочисленных цитокинов, обладающих контрольно-регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам (ИФН), которые защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, потенцируют лимфоциты, ингибируют рост злокачественных клеток. Любое проявление дисбаланса в продукции ИФН, по-видимому, может привести к нарушению иммуно-нейроэндокринных взаимодействий. Итогом такого рода повреждений может явиться формирование патологического статуса организма человека [2,5].

Коррекция интерфероногенеза является одним из основных направлений в лечении хронических гепатитов, как у взрослых, так и у детей [1,7,13].

Вместе с тем, неуклонный рост заболеваемости ХВГ, высокая частота осложнений, недостаточная эффективность существующих лечебных протоколов являются предпосылкой поиска новых подходов к решению задач фармакотерапии хронических гепатитов у детей.

**Целью** настоящей работы было изучение клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения

хронических гепатитов вирусной этиологии у детей с применением противовирусного препарата «Флавозид».

## Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением было 20 детей с хроническими вирусными гепатитами В и С (ХГВ и ХГС) 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).

Диагноз хронического гепатита устанавливали на основании клинико-лабораторных, серологических и молекулярно-биологических данных. Серологические и молекулярно-биологические исследования включали в себя определение Hbs Ag, Hbe Ag, анти Hbcog Ig M, IgG, анти-HbsAg, анти-HbeAg, ДНК HBV, анти-HCV и РНК HCV. Для выявления ДНК HBV и РНК HCV применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с тест-набором «Полигеп-С» (г. Москва). Для определения антигенов и антител вирусных гепатитов использовали тест-системы 3-го поколения на основе иммуноферментного анализа (ИФА) производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Клеточный иммунитет оценивали по процентному соотношению субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов/индукторов (CD4), Т-супрессоров (CD8). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8). Количественный иммунофлюоресцентный анализ клеток проводили путем анализа проб на проточном цитометре «EPIC LX-MCL» («Beckman Coulter», США) с использованием программы System II™ software. Определяли следующие поверхностные антигены лимфоцитов: CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>.

Концентрацию ИФН 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.

## Результаты исследований и их обсуждение

Анализ маркерного профиля обследованных детей показал, что у больных, которым назначался Флавозид, диагностирована фаза репликации. Оценивая степень ак-

Таблица 1

Показатели иммунного статуса у детей с хроническими гепатитами (M±m)

Показатели	Дети с ХГВ (n=14)	Дети с ХГС (n=6)	Здоровые дети (n=30)
CD4+, %	32,0±1,6*	22,3±3,7*	43,20±2,33
CD8+, %	45,2±1,2***	23,9±4,3	23,40±1,73
CD4+/CD8+	0,71±0,03	0,94±0,85	2,0±0,24
CD16+, %	13,46±1,35*	12,3±1,4*	15,70±1,16
CD20+, %	11,45±0,98	12,32±0,4	13,70±1,08
INF-α, пг/мл	13,66±2,26*	28,3±3,5**	3,7±0,84
INF-γ, пг/мл	186,8±6,23*	183,0±3,1*	154,7±3,49

Примечание. \* Разница достоверна по сравнению с показателями здоровых детей (p<0,05); \*\* разница достоверна по сравнению с показателями больных с ХГВ (p<0,05); \*\*\* разница достоверна по сравнению с показателями больных с ХГС (p<0,05).

тивности патологического процесса у больных ХГ, мы отметили превалирование детей с минимальной степенью активности: 64,3% — дети с ХГВ, 50% — дети с ХГС.

Клиническая картина характеризовалась скудной симптоматикой, в фазе репликации вируса симптомы интоксикации отмечались лишь у 42,9% больных ХГВ и 33,3% больных ХГС. Наиболее частыми симптомами являлись периодические боли в животе, тяжесть в правом подреберье и гепатомегалия, которые регистрировались практически с одинаковой частотой у детей с ХГВ (78,5%) и ХГС (66,7%). Полученные данные свидетельствуют о наличии сопутствующей патологии, которая была выявлена более, чем у половины обследованных пациентов. Среди сопутствующей патологии ведущими были заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит (64,3% у детей с ХГВ и 33,3% у больных ХГС), хронический гастроудоденит (35,7% и 33,3% соответственно), ДЖВП (57,2% и 66,6% соответственно).

Комплексное иммунологическое исследование (табл.1) позволило установить отчетливые проявления дисфункций как со стороны клеток макрофагально-лимфоцитарной системы, так и со стороны иммунорегуляторных клеток. У всех пациентов исходно регистрировался существенный дисбаланс цитокинов: повышение концентрации в сыворотке крови ИФН-α и ИФН-γ в обеих группах больных по сравнению с группой здоровых детей (p<0,05). У большинства больных ХГ нами выявлены умеренные или значительные изменения клеточного иммунитета — субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение количества Т-хелперов было более выражено у больных ХГС (22,3±3,7; p<0,05), а повышение количества Т-супрессоров — у больных ХГВ (45,2±1,2; p<0,05). Снижение показателей клеток естественной резистентности наблюдалось у детей обеих групп.

Основной целью терапии ХГ у детей является получение стойкого положительного вирусологического и биохимического ответа на лечение. Достижение данной цели, как правило, вызывает клинко-лабораторную ремиссию заболевания и способствует уменьшению прогрессирования фиброзных изменений в печени. Решение о назначении противовирусной терапии принимается с учетом всех параметров заболевания: серологической стадии и активности процесса, длительности заболевания, сопутствующей патологии, вирусологических особенностей инфекционного процесса, включая гепатит, вирусной нагрузки и других критериев [2,5].

Учитывая возраст, сопутствующую патологию обследованных нами детей с ХГ вирусной этиологии, а также

результаты, полученные в ходе обследования (относительно невысокие показатели активности трансаминаз и повышенная продукция эндогенного ИФН, что указывает на заведомо недостаточную эффективность ИФН-терапии), мы остановили свой выбор на терапии с использованием препарата «Флавозид», обладающего прямым противовирусным действием и способностью индуцировать синтез эндогенного ИФН, разделив тем самым точку зрения многих российских ученых [2,7,8].

Наряду с синтетическими индукторами синтеза эндогенного ИФН в практической медицине начали использовать препараты, которые содержат биологически активные вещества растительного происхождения с низкой токсичностью и избирательным специфическим действием. К ним относятся флавоноиды или флавоновые витамины, которые представляют собой группу биологически активных фенольных соединений, основу которых составляет флавоновый гетероцикл. Установлено, что все соединения этого типа имеют антиоксидантные свойства, но их функции не ограничиваются участием в окислительно-восстановительных процессах. Флавоноиды, входящие в состав Флавозида, способны угнетать репликацию вирусов за счет нарушения синтеза ДНК-полимеразы, тимидинкиназы и обратной транскриптазы. Препарат имеет также выраженный интерферогенный и антиоксидантный эффекты [6].

С целью коррекции выявленных нарушений нами проведена оценка эффективности лечебного комплекса с включением противовирусного препарата «Флавозид», который назначался детям на протяжении 3 месяцев по следующей схеме: дети от 6 до 9 лет — с 1-го по 3-й день по 5 мл 2 раза в день; с 4-го дня — по 6 мл 2 раза в день за 30 мин до еды.

Всем детям спустя 3 месяца был проведен комплекс соответствующих клинко-лабораторных и необходимых инструментальных исследований. Эффективность терапии оценивалась путем сравнительного анализа динамики клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования до и после лечения.

Под влиянием терапии с применением Флавозида клиническое улучшение отмечено у 80% больных, что проявлялось более быстрой нормализацией пигментного обмена, снижением активности ферментов. Купирование болевого синдрома происходило в более ранние сроки (табл.2).

Исследования показателей иммунного статуса на фоне проведенной терапии показали, что применение Флавозида приводит к существенным изменениям в составе субпопуляций лимфоцитов (табл.3). Так, увеличивается число исходно сниженного количества Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса и естественных киллеров.

Таблица 2

Клинико-лабораторная эффективность Флавозида

Показатели (дни)	Дети с ХГВ	Дети с ХГС
Длительность гипербилирубинемии	18±1,6	23±1,2*
Длительность гиперферментемии (АлАТ)	25,9±2,2	32,6±2,4*
Гепатомегалия	20,4±1,2	24,4±1,3*
Диспептический синдром	5,7±0,8	9,7±1,1*
Астеновегетативный синдром	12,5±1,6	14,7±1,8*
Болевой синдром	7,8±1,2	14,3±1,2*

Примечание. \*Разница достоверна по сравнению с показателями больных с ХГВ (p<0,05)

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у детей с хроническими гепатитами на фоне терапии Флавозидом (M±m)

Показатели	Дети с ХГВ		Дети с ХГС	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD4+, %	32,0±1,6	42,7±1,4*	22,3±3,7	40,20±1,33*
CD8+, %	45,2±1,2	31,0±1,7*	23,9±4,3	29,60±1,63*
CD4+/CD8+	0,71±0,03	1,38±0,06*	0,94±0,05	1,36±0,06*
CD16+, %	13,46±1,35	17,3±2,6*	12,3±1,4	16,70±1,66*
CD20+, %	11,45±0,98	16,2±1,7*	12,32±0,4	15,70±2,08*
INF-α, пг/мл	13,66±2,26	61,96±5,42*	28,3±3,5	37,6±2,1*
INF-γ, пг/мл	186,8±6,23	257,46±15,6*	183,0±3,1	188,8±3,7*

Примечание. \* Разница достоверна по сравнению с показателями до лечения (p<0,05)

Повышение концентрации циркулирующего ИФН-γ, который является иммунорегуляторным цитокином, может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это означает, что цитокины, которые вырабатываются Th1, принимают активное участие в патогенезе повреждения печени при хронических гепатитах [2,12]. Таким образом, после курса лечения с применением Флавозида у больных ХГ с положительной динамикой клинико-лабораторных показателей наблюдалось повышение концентрации исследуемых ИФН, что косвенно указывает на важную роль клеточного звена иммунитета в механизмах элиминации вируса гепатита. Уровень сывороточного ИФН отражает не только фазу заболевания, но и реакцию иммунных механизмов защиты. Воспалительный процесс сопровождается не только увеличением продукции ряда цитокинов, но и нарушением баланса между отдельными цитокинами, между лигандами и их рецепторами [7,8].

Ряд авторов считает, что формирование хронического гепатита сопровождается значительным повышением провоспалительных цитокинов, которые во многом определяют характер патологического процесса и степень его выраженности и, вероятно, способствуют прогрессированию заболевания [4,12].

Результаты проведенного исследования подтверждают данные о том, что изучение состояния системы ИФН у больных до начала терапии может быть использовано для прогнозирования эффективности лечения.

Включение противовирусного препарата «Флавозид» в схему комплексного лечения детей с ХГ способствовало положительной динамике клинико-лабораторных показателей и повышению концентрации ИФН. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего исследования препарата в лечении детей с хроническими гепатитами, обобщения и сопоставления данных с работами других авторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Латентная фаза хронического гепатита О Критерии диагностики и терапевтической тактики / С.Н. Соринсон, О.В. Корочкина, Ю.Е. Жданов и др. // Вирусные гепатиты. — 1999. — №1(5). — С. 17–21.
2. Лечение рекомбинантным α2-интерфероном детей с хроническими гепатитами В и С / Н.И. Нисевич, В.Ф. Учайкин, Т.В. Чердынченко и др. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 1996. — №3. — С. 36–39.
3. Лукьянова О.М., Денисова М.Ф. Актуальные проблемы детской гепатологии // Тези доп. наук.-практ. конф. дитячих гастроентерологів України. — Чернівці, 2000. — С.43–45.
4. Малый В.П., Пеньков Д.Б. Индукторы эндогенного интерферона в терапии острых и хронических форм вирусного гепатита С // Сучасні інфекції. — 2000. — №2. — С. 41–45.
5. Показатели эффекторного звена иммунитета и содержание цитокинов в сыворотке при вирусном гепатите С и сочетанной форме инфекции С+В / Д.Х. Курамшин, Н.П. Толоконская, В.С. Кожевников и др. // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т.1, №2. — С. 107.
6. Протефлазид: Науч.-практ. реком. — К., 2003. — 89 с.
7. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К. Изучение вирусных гепатитов в

- клиническом отделении детей // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 1999. — №2. — С.46–48.
8. Романцов М.Г. Применение циклоферона в педиатрической практике. — СПб, 2000. — С. 15.
9. Учайкин В.Ф., Чердниченко Т.В., Писарев А.Г. Оценка течения хронического гепатита у детей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — №2. — С.48–56.
10. Хронічні гепатити у дітей (проблеми патогенезу та терапії) / О.М. Лук'янова, М.Л. Тараховський, М.Ф. Денисова та ін. // Тези доп. 10-го з'їзду педіатрів України. — К., 1999. — С.102.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчных путей: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1999. — 864 с.
12. Sacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus DNA in patients with chronic HBV infection // Hepatology. — 2000. — Vol.31, №2. — P.508–11.
13. Quin J.W. // Aust. N. Z.J. Med. — 1997 — Vol.27. — P.611–618.

**ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОГО ПРЕПАРАТУ «ФЛАВОЗІД» У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ**

*Т.О. Крючко, І.М. Несіна*

**Резюме.** Перебіг хронічних гепатитів вірусної етіології у дітей характеризується переважанням кількості хворих у реплікативній фазі. Основними клінічними проявами ХГ у обстежених дітей були диспептичний та астеновегетативний синдроми. Дослідження імунного статусу показали помірні або значні зміни клітинного імунітету — субпопуляцій Т-лімфоцитів: зниження кількості Т-хелперів було більш виражене у хворих на ХГС, а підвищення кількості Т-супресорів — у хворих на ХГВ. Результати дослідження показників інтерференового профілю характеризувались підвищенням противірусного інтерферону- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) та імунного інтерферону- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). Використання противірусного препарату «Флавозід» у схемі комплексного лікування дітей з ХГ сприяло позитивній динаміці клініко-лабораторних показників та зростанню концентрації ІФН.

**Ключові слова:** діти, хронічні гепатити В і С, інтерферони  $\alpha$  і  $\gamma$ , імунограма, Флавозід.

**THERAPEUTIC EFFICIENCY ANTIVIRAL PREPARATION OF FLAVOZID IN TREATMENT OF A CHRONIC HEPATITIS VIRUS ETIOLOGY FOR CHILDREN**

*T.A. Kruchko, I.N. Nesina*

**Summary.** Current of a chronic hepatitis virus etiology at children is characterized by a prevalence of quantity of patients in a phase replication. Basic clinical displays of a chronic hepatitis at the inspected children were dyspeptic, asthenia and vegetative syndromes. Researches of the immune status have shown the moderate or significant changes of cellular immunity - subpopulations T-lymphocytes: decrease in quantity of T-helper has been more expressed at patients of chronic hepatitis C, and increase of quantity T-suppressor at patients of chronic hepatitis B. Results of research of structure parameters interferon were characterized by increase of antiviral interferon alfa (INF- $\alpha$ ) and immune interferon gamma (INF- $\gamma$ ). Inclusion of antiviral preparation of Flavozid in the scheme of complex treatment of children of chronic hepatitis promoted positive dynamics of clinical and laboratory parameters and increase of concentration INF.

**Key words:** children, chronic hepatitis D and C, INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , immunogram, Flavozid.