

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В ПЕРИОДЕ ОБОСТРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

М.В. Повышева, Р.Ф. Махмутов, А.А. Лихобабин, Д.М. Варущик

ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России

Кафедра педиатрии №2

Научный руководитель: д.м.н., профессор Р.Ф. Махмутов

Резюме. При хроническом вирусном гепатите основным механизмом поражения печени является взаимодействие иммунокомпетентных систем с вирусосодержащими гепатоцитами. Особенностью этого взаимодействия является неадекватность иммунного ответа, в результате которого процесс распознавания антигенов на поверхности гепатоцитов и их элиминация затрудняется или становится невозможным. Все дети изучаемой группы имели основные клинические проявления в виде диспепсического синдрома (87,50%), субиктеричности склер и кожных покровов (46,88%); гепатоспленомегалии (37,50%). На фоне проводимой терапии клинико-лабораторная ремиссия наблюдалась у всех детей. Неблагоприятные исходы болезни отсутствовали. Продолжительность интоксикационного синдрома у детей изучаемой группы сокращалась раньше на $6,6 \pm 0,9$ дней, желтушный период – на $4,1 \pm 0,6$ дней, по сравнению с показателями в контрольной группе. Использование индуктора эндогенного интерферона позволило снизить вирусную нагрузку от $3,2 \times 10^2 \pm 2,3$ до $1,5 \times 10^2 \pm 1,7$ вплоть до полного исчезновения персистенции вируса в крови у 9,38% детей изучаемой группы. Проведенное клинико-биохимическое исследование свидетельствует о высокой эффективности индуктора эндогенного интерферона в комплексной терапии хронического вирусного гепатита в периоде обострения, у детей.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит; лечение; индуктор эндогенного интерферона; дети.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN THE PERIOD OF EXACERBATION IN CHILDREN

M.V. Povysheva, R.F. Makhmutov, A.A. Likhobabin, D.M. Varuschik

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «M. Gorky Donetsk State Medical
University» Ministry of Health of Russia

Department of pediatrics № 2

Scientific supervisor – MD, Ph.D. (Med), Professor R.F. Makhmutov

Summary. In chronic viral hepatitis, the main mechanism of liver damage is the interaction of

immunocompetent systems with virus-containing hepatocytes. The peculiarity of this interaction is the inadequacy of the immune response, as a result of which the process of recognizing antigens on the surface of hepatocytes and their elimination becomes difficult or impossible. All children of the studied group had the main clinical manifestations in the form of dyspeptic syndrome (87.50%), subictericity of sclera and skin (46.88%); hepatosplenomegaly (37.50%). There were similar clinical manifestations in the control group. Against the background of ongoing therapy, clinical and laboratory remission was observed in all children. There were no adverse disease outcomes. The duration of intoxication syndrome in children of the studied group was reduced earlier by 6.6 ± 0.9 days, the jaundice period – by 4.1 ± 0.6 days, compared with the indicators of patients in the control group. The use of an endogenous interferon inducer made it possible to reduce the viral load from $3.2 \times 10^2 \pm 2.3$ to $1.5 \times 10^2 \pm 1.7$ until the complete disappearance of the virus persistence in the blood of 9.38% children of the studied group. The conducted clinical and biochemical study indicates the high effectiveness of the endogenous interferon inducer in the complex therapy of chronic viral hepatitis in the period of exacerbation, in children.

Key words: chronic viral hepatitis; treatment; inducer of endogenous interferon; children.

Введение. При хроническом вирусном гепатите основным механизмом поражения печени является взаимодействие иммунокомпетентных систем с вирусосодержащими гепатоцитами. Особенностью этого взаимодействия является неадекватность иммунного ответа, в результате которого процесс распознавания антигенов на поверхности гепатоцитов и их элиминация затрудняется или становится невозможным [1-3].

Цель исследования. Оценить эффективность лечения при хроническом вирусном гепатите в периоде обострения, у детей.

Материал и методы. Проведено клиническое обследование 32 детей с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), период обострения, в возрасте от 1 года до 18 лет включительно (изучаемая группа (ИГ)). Контрольная группа (КГ) состояла из 30 детей с хроническим вирусным гепатитом в периоде обострения, у которых в схеме лечения только базисная терапия. Группы были репрезентативны по возрасту и полу.

Верификацию диагноза проводили по результату заключений специалистов (врача-педиатра, врача-инфекциониста, врача-аллерголога-иммунолога), клинико-лабораторно-инструментальных исследований и в соответствии с «МКБ 10-го пересмотра».

Изучали клинические проявления заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований, показатели общего реактивного потенциала организма (нагрузочный эритроцитарный коэффициент (НЭК), клеточно-фагоцитарный показатель (КФП), иммуно-лимфоцитарный потенциал (ИЛП), аллергическая настроенность организма (АНО)) [4]. Для оценки тяжести поражения печени при ХВГ в периоде обострения, нами использовались клинические и

биохимические индексы [5].

Расчет клинического индекса (Фк) осуществляли по формуле:

$$\text{Фк} = 0,25 \times [\text{В} + \text{А} + \text{Рп} + \text{И} + \text{Рв} + \text{Г} + \text{Б}], (1);$$

где: В – вялость (2 балла), А – снижение аппетита (2 балла), Рп – размер печени (3 балла), И – иктеричность склер и кожных покровов (3 балла), Рв – рвота (2 балла), Г – геморрагический синдром (1 балл), Б – беспокойство (2 балла).

Референтное значение – 3,75 баллов [5].

Расчет биохимического индекса (Фб) осуществляли по формуле:

$$\text{Фб} = 1 \times [0,1 \times (\text{Р} - 1,5) + 0,02 \times (\text{f} - 1,2) + 0,005 \times (\text{ГлДГ} + 40)] + 1 \times [20/\beta + (\text{в} + \text{В}/220)], (2);$$

где: Р = в+3В – нарушение пигментной функции печени (407,7 ммоль/л); В – количество непрямого билирубин (135,9 ммоль/л); в – количество прямого билирубина (317,2 ммоль/л); f – активность фруктоза-1-фосфатаальдозаза (15,7±0,2); ГлДГ – митохондриальный фермент (7,5±0,5); β – липопротеид (5,8±0,5).

Референтное значение – 362,41 усл.ед. [5].

Индекс тяжести (Фт), осуществляли по формуле:

$$\text{Фт} = 0,25 \times \text{Фк} + 0,75 \times \text{Фб}, (3);$$

где: Фк – клинический индекс, Фб – индекс тяжести функционального состояния печени.

Референтное значение – 272,75 усл.ед. [5].

Статистическая значимость темпов функционального восстановления печени у детей рассчитывалось по формуле:

$$\text{А} = \text{А}_{\text{ИГ}} - \text{А}_{\text{КГ}}, (4);$$

где: А_{ИГ} – показатель ИГ, А_{КГ} – показатель КГ [5].

Эффективное число наблюдений (М) рассчитывалось по формуле:

$$\text{М} = \text{N}_{\text{ИГ}} \times \text{T}_{\text{ИГ}} \times \text{N}_{\text{КГ}} \times \text{T}_{\text{КГ}} / \text{N}_{\text{ИГ}} \times \text{T}_{\text{ИГ}} + \text{N}_{\text{КГ}} \times \text{T}_{\text{КГ}}, (5);$$

где: N – число больных, T – количество дней [5].

Всем детям помимо базисной терапии проводилась специфическая противовирусная терапия, назначали урсофальк и эссенциале. В ИГ детям старше 7 лет (68,75%) дополнительно назначали индуктор эндогенного интерферона (по схеме: в первый день 0,06 г, каждые 48 часов по 0,06 г). Курсовая доза 10 таблеток (0,6 г) [5, 6].

Исследование соответствует этическим требованиям Хельсинской декларации, полностью исключает ограничение прав пациента и/или нанесения вреда его здоровью. Одобрено этическим комитетом ВУЗа.

Математическая и статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программных пакетов Excel XP и STATISTICA 6,0. Для параметрических показателей осуществляли расчет среднего арифметического (М), ошибки средней (m), дисперсии (σ²) и

достоверного интервала ($M \pm 2\sigma$). При оценке достоверности определялись критерий Стьюдента (t).

Результаты. Все дети ИГ имели основные клинические проявления в виде: диспепсического синдрома (87,50%), субиктеричности склер и кожных покровов (46,88%); гепатоспленомегалии (37,50%). В КГ были подобные клинические проявления ($p > 0,05$).

Активность воспалительного процесса в печени оценивалась по данным лабораторного исследования крови. У детей ИГ зафиксировано повышение общего билирубина в пределах $48,5 \pm 11,8$ ммоль/л, прямого билирубина – $8,7 \pm 2,2$ ммоль/л; увеличение АЛАТ в 5 раз (у 21,88% детей), АсАТ – в 1,5 раза (у 12,50% детей); выявлены HBsAg (у 34,38% детей), HBeAg (у 9,38% детей), специфические IgM (у 25,00% детей) и IgG (у 84,38% детей), в ПЦР – ДНК и РНК. В КГ были получены равнозначные данные ($p > 0,05$).

УЗИ органов брюшной полости позволило выявить у 34,38% детей ИГ деформацию желчного пузыря, что способствовало развитию синдрома холестаза. В КГ эти проявления не выявлены.

Показатели общего реактивного потенциала организма в ИГ были – КФП $762 \pm 12,5$ усл.ед. ($N=471,9 \pm 12,0$ усл.ед.), ИЛП $546,2 \pm 10,3$ усл.ед. ($N=481 \pm 17,8$ усл.ед.), АНО $394,5 \pm 10,7$ усл.ед. ($N=337 \pm 14,9$ усл.ед.). Клинический индекс Фк у детей ИГ составил 3,2 усл.ед., в КГ – 3,5 усл.ед., индекс тяжести Фт у больных ИГ составил 3,0 усл.ед., в КГ – 2,97 усл.ед., то есть дети обеих групп имели тяжелую форму течения болезни [4].

На фоне проводимой терапии клинико-лабораторная ремиссия наблюдалась у всех детей. Неблагоприятные исходы болезни отсутствовали. Продолжительность интоксикационного синдрома у детей ИГ сокращалась раньше на $6,6 \pm 0,9$ дней, желтушный период – на $4,1 \pm 0,6$ дней, по сравнению с показателями у больных КГ ($p < 0,05$). Нормализация уровня общего билирубина осуществлялась быстрее на $4,7 \pm 0,4$ дней, АЛАТ – на $5,3 \pm 0,2$ дней и АсАТ – на $4,3 \pm 0,5$ дней, по сравнению с показателями у больных КГ ($p < 0,05$). В ИГ зафиксировано снижение вирусной «нагрузки» ДНК у 46,88% больных (КГ 20,00%, $p < 0,05$), исчезновение HBeAg у 37,50% детей (КГ 16,67%, $p < 0,05$) и появление анти-HBeAg у 21,88% больных (КГ 10,00%, $p < 0,05$). В ИГ отмечалось снижение в крови уровня не только АЛАТ, но и анти-HBcor IgM у 62,50% детей (КГ 26,67%, $p < 0,05$).

Показатели общего реактивного потенциала организма в ИГ значительно снизились: КФП на 28,7% ($544,2 \pm 11,6$ усл.ед.), ИЛП на 65,7% ($187,4 \pm 15,3$ усл.ед.) при сохраняющейся АНО ($374,9 \pm 14,6$ усл.ед.). В КГ динамика нормализации этих показателей была значительно скромнее ($p < 0,05$).

Использование индуктора эндогенного интерферона позволило снизить вирусную нагрузку от $3,2 \times 10^2 \pm 2,3$ до $1,5 \times 10^2 \pm 1,7$, вплоть до полного исчезновения персистенции вируса в крови у 9,38% детей. Индуктор эндогенного интерферона, вероятно, оказывает как прямое противовирусное действие, так и тормозит развитие фиброза печеночной ткани [5, 6].

Через $12 \pm 0,6$ дней от начала наблюдения клинический индекс Фк у детей ИГ составил 1,68

усл.ед. (КГ 2,05 усл.ед., $p<0,05$), индекс тяжести Фт – 1,05 усл.ед. (КГ 2,10 усл.ед., $p<0,05$), что отражает переход в легкую форму у детей в ИГ. То есть, у детей, которые получали индуктор эндогенного интерферона в сочетании с базисной терапией, тяжесть патологического процесса снижалась значительно быстрее по сравнению с детьми КГ [5, 6].

Темп функционального восстановления печени спустя 4 недели от начала наблюдения у детей в ИГ был нормальным (78,13%), замедленным (15,63%) и быстрым (6,25%). У больных в КГ темп функционального восстановления в эти сроки наблюдался лишь у 50,00% больных ($p<0,05$).

Темп функционального восстановления печени у больных в ИГ составил $0,16\pm0,03$ (53,13%), а у больных в КГ $0,12\pm0,02$ (23,33%), что статистически значимо ($p<0,05$). Разница темпов функционального восстановления печени у больных ИГ и КГ составила: $A = 0,04$, при $M = 4,8\times10^2$, что статистически значимо ($p<0,05$).

Выводы. Таким образом, выявленные изменения со стороны показателей естественной резистентности организма позволяют прогнозировать исход болезни, риск развития осложнения, что необходимо учитывать при коррекции терапии. Проведенное клинико-биохимическое исследование в сочетании с математическим методом обработки данных свидетельствует о высокой эффективности индуктора эндогенного интерферона в комплексной терапии хронического вирусного гепатита в периоде обострения, у детей.

Список литературы.

1. Лобзин, Ю. В. Возможности и перспективы лечения хронического гепатита С у детей и взрослых / Ю. В. Лобзин, Л. Г. Горчева, Н. В.Рогозина. – Текст : непосредственный // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. – № 2. – С. 8–16.
2. Чурбакова, О. В. Прогнозирование эффективности терапии хронического гепатита С у детей / О. В. Чурбакова, Д. В. Печкуров. – Текст : непосредственный // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 4 (8). – С. 53–56.
3. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features a prospective pediatric cohort compared to systematic literature review / X. Ma, T. Conrad, M. Alchikh [et al.]. – Text : direct // Rev. Med. Virol. – 2018. – Vol. 28, N 5. – e1997. doi: 10.1002/rmv
4. Махмутов, Р. Ф. Прогностическая модель оценки общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности организма детей, угрожаемых по развитию заболевания с лимфопролиферативным синдромом / Р. Ф. Махмутов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 20–26.
5. Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей : методические рекомендации / Р. Ф. Махмутов, А. И. Бобровицкая, Б. А. Безкаравайный, Л. А. Захарова. – Донецк : ФЛП «Сидоров СП», 2020. – 35 с. – Текст : непосредственный.
6. Махмутов, Р. Ф. Оценка эффективности использования индуктора интерферона у детей при

Тверской медицинский журнал. 2024 год. Выпуск №5.

Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Р. Ф. Махмутов. – Текст : непосредственный // Сибирское Медицинское Обозрение. – 2021. – № 6 (132). – С. 74–78.