

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ

Л. В. Крамарь

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

Основой терапии всех вирусных гепатитов (ВГ) является *базисная терапия*, которая включает в себя следующие разделы:

- 1) создание охранительно-щадящего режима;
- 2) обильное питье;
- 3) соблюдение диеты.

Больные острыми гепатитами подлежат госпитализации в инфекционные стационары как по эпидемиологическим показаниям, так и для диагностики, оценки тяжести и динамического наблюдения с целью ранней диагностики развития тяжелых форм гепатита и осложнений.

В острый период заболевания рекомендуется назначение постельного режима, а больным с угрозой развития острой печеночной энцефалопатии – соблюдение строгого постельного режима. В периоды спада желтухи и реконвалесценции пациенты переходят на палатный режим.

Питьевой режим

Объем жидкости не должен превышать 2–2,5 литра в сутки, включая первые блюда. Не крепкий чай, фруктовые, ягодные, овощные соки (предпочтительно свежавыжатые), компоты, кисели домашнего приготовления, настой шиповника. Столовые минеральные воды комнатной температуры, без газа. Не рекомендуется пить воду и другие напитки охлажденными. Не следует пить всевозможные газированные (фруктовые) напитки и консервированные фруктовые напитки. Натуральные соки следует разводить кипяченой водой.

Диета

В базисной терапии диета занимает центральное место. Регулярность приема пищи, качество продуктов, их пищевая полноценность и щадящий характер являются основой питания при заболеваниях печени.

В медицинской практике эта диета обозначается как стол № 5 или 5а.

Кроме набора определенного вида продуктов, необходимо организовать правильный прием пищи в течение дня. Принимать пищу следует не реже 4–5 раз в сутки (1-й и 2-й завтраки, обед, полдник и ужин).

Следует избегать употребления продуктов, оказывающих сильное раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, двенадцатиперстной кишки и верхних отделов тонкой кишки (приправы и пряности, копчености, блюда, содержащие уксус, овощи, богатые эфирными маслами, редис, лук, чеснок, редька, щавель и др.), а также продуктов, содержащих тугоплавкие жиры.

Ограничивается употребление томатов, кислой квашеной капусты. Исключаются грибы (в любом виде), горох и фасоль. Не следует есть сырые незрелые и кислые сорта ягод и фруктов (кислые, зеленые яблоки, красная смородина, клюква и т. п.). Разрешается небольшое количество зелени укропа и петрушки, тмин, лавровый лист.

Не рекомендуется употреблять практически любые пищевые продукты, приготовленные для длительного хранения, т. е. содержащие консерванты, концентраты, и вкусовые добавки: консервы, сублимированные продукты, супы и бульоны быстрого приготовления, концентрированные и сухие соки и напитки, кондитерские изделия, рассчитанные на длительное хранение.

Из питания исключаются:

- шоколад и его производные, кондитерские изделия, содержащие кремы (торты, пирожные, мороженное);
- изделия из слоеного и сдобного теста;
- все виды кофе, крепкий чай, какао;
- алкоголь в любом виде;

- майонезы, кетчупы, острые соусы, уксус и маринованные продукты, все виды перца, горчица, хрен.

Из продуктов животного происхождения исключаются жирные сорта мяса, птицы и рыбы; печень, почки и субпродукты, сало, корейка, грудинка, копченая птица, балыки, соленая рыба, морепродукты, крабы, раки.

При приготовлении пищи рекомендуется исключить крепкие мясные, рыбные и овощные бульоны, для чего при варке продуктов, доведя их до кипения, первый бульон следует слить, залить новой порцией воды и варить до готовности.

Запрещаются жареные блюда. Продукты рекомендуется готовить на пару, отваривать или запекать в духовом шкафу после варки, не допуская образования пригорелой корочки.

Следует ограничить количество употребляемых яиц до трех в неделю, причем желательно использовать их для приготовления блюд, а не употреблять их целиком или в сыром виде.

Из молочных продуктов необходимо исключить цельное молоко и острые сорта сыра. Ограничивается прием сметаны, творожных сырков, жирного творога, ряженки, йогурта. Желательно использование молочных продуктов пониженной жирности. Рекомендуется употребление разнообразных кисломолочных продуктов с учетом толерантности пациента к лактозе.

Питание должно быть разнообразным, разгрузочные дни для пациентов с болезнями печени противопоказаны.

При заболеваниях печени необходимо ограничить употребление соли и соленых продуктов.

Дезинтоксикация и патогенетическая терапия

Терапия вирусных гепатитов включает в себя дезинтоксикационную терапию и применение энтеросорбентов.

При легкой и среднетяжелой формах ВГ дезинтоксикация может проводиться перорально – для этого суточный объем жидкости

увеличивается на 1–1,5 литра за счет приема минеральной воды.

При наличии тошноты и рвоты в острый период гепатита проводят внутривенную дезинтоксикационную терапию. Объем вводимых жидкостей может составлять от ½ до 100 % ФП.

В качестве инфузионных растворов применяют 5%-й раствор глюкозы, раствор Рингера, физиологический раствор. Во всех случаях проведения дезинтоксикационной терапии следует контролировать диурез.

В настоящее время имеется обширный арсенал энтеросорбентов – препаратов, способных связывать и выводить токсины из организма: Фильтрум-СТИ, Лактофильтрум, Полифепан, Энтеросгель, Смекта, Полисорб и др.

В патогенетическую терапию ВГ могут быть включены также препараты гепатопротективного действия: гептрал, рибоксин, хофитол, фосфоглив, урсодезоксихолевая кислота и др.

В случаях тяжелого течения ОВГ к терапии добавляют глюкокортикоиды (преднизолон 2–5 мг/кг внутривенно), белковые препараты (альбумин, плазма), аминокислотные смеси (гепастерил, гепасол А, аминокостерил Н-Гепа и др.), противогеморрагические средства (криопреципитат и свежемороженную плазму, викасол, дицинон, аминокaproновую кислоту и др.), ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс и аналоги), препараты лактулозы, уменьшающей всасывание аммиака из кишечника.

Эффективным методом терапии тяжелых форм остается плазмоферез.

При развитии холестатического варианта течения гепатита назначают урсодезоксихолевую кислоту по 10 мг/кг массы тела в сутки один раз вечером в течение 15–30 дней, энтеросорбенты (холестирамин).

Противовирусная терапия острых вирусных гепатитов

При лечении гепатитов А, В, D, E – не применяется.

При лечении гепатита С перспективным методом является превентивная интерферонотерапия, проводимая в острую фазу инфекционного процесса в целях предупреждения хронизации.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению острого гепатита С у детей (2015 г.) препаратами выбора являются *интерферон-альфа и рибавирин* (для детей старше 3 лет).

Критерии назначения интерферонов – прогрессивное течение при угрозе хронизации процесса на 2–3 месяце от начала заболевания.

Лечение хронического гепатита В

Проблема хронического гепатита В (ХГВ) у детей и подростков в последние годы приобретает в нашей стране всё большую актуальность, выходя за рамки чисто медицинской и социально-значимой. Совершенно определенным является тот факт, что в настоящее время ХГВ является заболеванием, полностью контролировать которое с использованием имеющего арсенала средств невозможно. Поэтому при выборе тактики ведения больных врач должен ориентироваться на цели назначения противовирусной терапии.

Цели терапии ХГВ можно разделить на краткосрочные и долгосрочные.

Краткосрочные цели:

- снижение вирусной нагрузки;
- уменьшение активности патологического процесса в печени;
- нормализация АЛТ.

Долгосрочные:

- профилактика отдаленных осложнений ХГВ (цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы – ГЦК).

В связи с этим формулируются **основные задачи терапии ХГВ:**

- подавление активной вирусной репликации;
- нормализация активности трансаминаз;

- уменьшение активности хронического гепатита;

- предупреждение прогрессирования в цирроз печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Для противовирусного лечения ХГ используются в основном α -интерфероны (α -ИФН), к которым принадлежит и наиболее часто применяемый у детей Роферон-А. Биологическая активность α -ИФН состоит в прямом противовирусном и иммуномодулирующем действии.

Непосредственный противовирусный эффект осуществляется через ингибирующее влияние на синтез вирусной ДНК с помощью активации ряда ферментов, в т. ч. 2'-5'-олигоденилатсинтетазы и РНК-зависимой протеинкиназы, приводящих к подавлению синтеза вирусного белка.

Иммуномоделирующее действие ИФН заключается в повышении клеточного иммунного ответа за счет стимуляции активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров и повышения продукции цитокинов Т-лимфоцитами и макрофагами. Повышение экспрессии НЛА-антигенов на мембранах пораженных вирусом клеток стимулирует презентацию антигена иммунокомпетентным клеткам, участвующим в противовирусном иммунитете. Огромное значение имеет также показанное в последние годы антифибротическое действие ИФН, проявляющееся в приостановке прогрессирования или даже уменьшении выраженности фиброза в печени.

Успех лечения зависит от ряда факторов, так называемых «предикторов эффективности» (табл. 1). Учет предикторов обязателен и позволяет уже на старте составить представление о шансах на успех терапии.

У детей с нормальной активностью АЛТ решение о целесообразности применения ИФН принимается особенно взвешено, в индивидуальном порядке и только при наличии данных пункционной биопсии печени, подтверждающих гистологическую активность и фиброз.

Таблица 1

Прогностические факторы эффективности ИФН-терапии при ХГВ у детей

- Дикий (HBeAg-позитивный) штамм вируса.
- «Горизонтальный» путь инфицирования.
- Женский пол.
- Небольшая (от 6 мес до 2 лет) продолжительность заболевания.
- Высокая активность АЛТ (более, чем в 2–5 раз выше нормы).
- Низкая концентрация HBV в крови.
- Выраженные гистологические изменения при отсутствии цирроза печени.
- Отсутствие иммунодефицитного состояния (ВИЧ-инфекция и др.).
- Отсутствие дельта-суперинфекции

Режимы ИФН-терапии у детей при ХГВ

Выбор режима лечения осуществляется индивидуально для каждого пациента, но с учетом принятых стандартных доз и схем, а также особенностей пациента (возраст, росто-весовые показатели, предикторы эффективности и т. д.).

Стандартный режим ИФН-терапии ХГВ у детей и подростков: 5 млн МЕ/м² п/к или в/м 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

Если учет предикторов предполагает низкие шансы на успех терапии (например, у ребенка с «вертикальным» путем передачи вируса и продолжительностью заболевания более 3 лет, невысокой исходной активностью АЛТ, с высокой вирусной нагрузкой, мутантным HBeAg-негативным штаммом вируса), режим лечения должен изначально интенсифицироваться.

В таком случае можно использовать следующую схему терапии:

- увеличение дозы за счет ежедневного введения ИФН в течение первых 4–6 недель;
- удлинение курса лечения до 12 месяцев.

В ходе и в конце курса лечения проводится оценка его эффективности (международные критерии и термины для этой оценки приведены в табл. 2). Результаты лечения интерферонами у детей принципиально не отличаются от таковых у взрослых, при этом

эффективность ИФН-терапии в значительной мере зависит от применяемых режимов и категории больных.

Таблица 2

Критерии эффективности противовирусной терапии у детей

Первичная ремиссия

А. Полная ремиссия

- Исчезновение ДНК HBV (не определяется методом ПЦР в крови).
- Исчезновение HBeAg (без появления или с появлением *анти-HBe*).
- Нормализация АЛТ;
- Снижение гистологической активности на 2 балла и отсутствие прогрессирования фиброза по результатам повторной биопсии.

В. Частичная ремиссия

- Снижение уровня репликации HBV.
- Нормализация или существенное снижение АЛТ.
- Улучшение гистологической картины в печени.

Стабильная ремиссия

- Сохранение полной ремиссии через 6–12 мес после окончания лечения.

Отсутствие ремиссии (оценивается через 3–6 мес после начала лечения)

- Сохранения вирусной репликации на прежнем уровне.
- Сохранение повышенной АЛТ более чем в 2 раза.
- Отсутствие положительной динамики в гистологической картине печени или уменьшение индекса Кноделя менее, чем в 2 раза.

Рецидив

- Ранний – выход больного из состояния ремиссии в ходе лечения.
- Поздний – выход больного из состояния ремиссии сразу же после отмены терапии

Так, частота полной первичной ремиссии составляет от 20 до 58 % (средняя 35 %), что достоверно выше, чем спонтанная ремиссия у нелеченных детей (8–17 %, средняя – 11 %).

В соответствии с международными стандартами, детям в возрасте до 2 лет терапия ИФН в виде инъекционных форм не по-

казана. В России для лечения ХГВ у этой категории пациентов назначается отечественный α_2 -ИНФ с витаминами Е и С (Виферон) в ректальных свечах в дозах 50–100 тыс. МЕ/кг/сут. 3 раза в неделю.

Препарат хорошо переносится, небольшие побочные эффекты (субфебрилитет, возбудимость, тахикардия и др.) редки, слабо выражены и возникают, как правило, при превышении доз.

Однако по эффективности ректальное введение ИНФ значительно уступает парентеральному. Возможно, это связано с тем, что препарат действует, скорее, как интерфероноген, чем как экзогенно вводимый ИНФ, т. к. всасывание из прямой кишки в неизменном виде крупной молекулы белка, каким является ИНФ, маловероятно.

Нуклеозидные аналоги

В противовирусной терапии ХГВ у детей старше 3 лет разрешено применение *ламивудина* – противовирусного препарата из класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ).

Ламивудин был синтезирован, как ингибитор вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), и в настоящее время является одним из основных в базисной терапии ВИЧ-инфекции.

Его действие основано на угнетении обратной транскриптазы ретровирусов, к которым примыкает вирус гепатита В, обладающий способностью использовать для своего размножения механизм обратной транскрипции. В результате ламивудин оказывает мощное подавляющее действие на репликацию ВГВ, прекращая сборку вириона в течение 24 часов после приема.

Ежедневное применение препарата внутрь ведет к быстрому (в течение первых 3–4 недель) снижению вирусной нагрузки, выражающемуся в многократном уменьшении концентрации ДНК *HBV* в сыворотке крови вплоть до неопределяемого уровня. Параллельно этому наблюдается падение активности АЛТ до нормальных величин. Не-

сколько позже происходит элиминация *HBeAg* и появление *анти-HBe* (так называемая сероконверсия) у значительного числа больных.

Все эти благоприятные сдвиги сопровождаются улучшением гистологической картины в печени, снижением не менее чем на 2 пункта индекса гистологической активности по шкале Knodell, а также существенным уменьшением фиброза.

Важным аспектом применения ламивудина при ХГВ является его эффективность при инфицировании рге-сог-мутантным (*HBeAg*-негативным) штаммом ВГВ, при котором другие противовирусные средства, в т. ч. интерфероны, менее эффективны.

По некоторым данным, противовирусное действие ламивудина у пациентов с мутантным *HBeAg*-негативным штаммом даже выше, чем с так называемым «диким» штаммом ВГВ.

Режим лечения ламивудином

Показания для назначения ламивудина те же, что и для интерферона, особенно в тех ситуациях, когда имеются факторы, свидетельствующие о малой эффективности интерферонов. Препарат также назначают больным, не ответившим на проведенный ранее курс ИНФ-терапии.

Доза ламивудина рекомендуемая для детей, составляет 3 мг/кг/сут. (но не более 100 мг), в виде однократного приема внутрь (1 раз в сутки), строго ежедневно. Длительность лечения – 12–18 месяцев.

Показания к терапии ламивудином:

- инфекция рге-сог-мутантным штаммом вируса гепатита В (отсутствие *HBeAg*, наличие *анти-HBe* и ДНК *HBV* при повышенной активности АЛТ);

- тяжелый (в т. ч. декомпенсированный) цирроз печени на фоне сохраняющейся репликации ВГВ;

- внепеченочные проявления ХГВ.

Эффект лечения, как антицитолитический (снижение активности АЛТ), так и противовирусный (снижение вирусной нагрузки

ки), отмечается уже в первые 1–3 месяца применения препарата, он нарастает в течение полугода и достигает максимума к 12 месяцу от начала терапии.

В наибольшей степени это относится к противовирусному действию. Так, снижение вирусной нагрузки на 2–5 порядков обнаруживается у половины детей уже через 1–3 месяца от начала лечения, у 69,2 %, – через 6–9 месяцев, а к 12 месяцам у большинства пациентов (83,4 %) ДНК ВГВ снижается до неопределяемого уровня.

Возможно, это объясняется тем, что на сероконверсию ламивудин оказывает лишь косвенное (через снижение вирусной нагрузки) воздействие. Однако это несущественно в случае ХГВ, вызванного *HBeAg* – негативным штаммом вируса.

Отрицательной стороной применения ламивудина является так называемый «синдром рикошета» – возврат активности АЛТ и вирусной репликации по окончании приема препарата. Однако он возникает тем реже, чем дольше продолжается терапия, которую в настоящее время рекомендуется продлевать. Терапия может быть продолжена больше 12 месяцев в случаях, когда при *HBeAg*-позитивном ХГВ не происходит сероконверсии.

Одним из неблагоприятных побочных действий препарата является возникновение генетически измененного YMDD мутанта HBV, теряющего чувствительность к ламивудину и способного размножаться в его присутствии. Частота возникновения мутантного YMDD-штамма составляет у детей 7–8 % через 6–9 месяцев от начала лечения и 8–12 % – к окончанию годичного курса. Перерыв в лечении на 3 мес. приводит к нормализации активности АЛТ, после чего прием ламивудина может быть возобновлен.

В настоящее время рассматривается возможность комбинации ИФН-терапии с ламивудином при ХГВ у детей, но она еще недостаточно изучена и требует дальнейшего внимательного исследования.

Таким образом, противовирусная терапия – главный и важнейший компонент

лечения детей с ХГВ, и возможности ее расширяются.

Хронический гепатит С

Несмотря на большой арсенал препаратов, используемых в настоящее время для лечения пациентов старше 18 лет, основными противовирусными средствами, разрешенными для лечения гепатита С в педиатрии, являются препараты *интерферона и рибавирина*.

Согласно современным клиническим рекомендациям лечение гепатита С этими препаратами у детей может начинаться с 3-летнего возраста.

Показаниями для их назначения лечения служит установление репликативной активности, т. е. определяемые уровни *РНК HCV* и *анти-HCV IgM*.

Наиболее эффективным методом является *двойная терапия* – комбинация интерферона альфа-2b и рибавирина.

Рекомендуемые интерфероны альфа-2b:

- интрон® А;

- пэгинтерферон альфа-2b.

Пэгинтрон (продолгованный интерферон) разрешен к применению у пациентов старше 3 лет с массой тела более 25 кг, серопозитивных по РНК вируса гепатита С, не имеющих признаков декомпенсации заболевания печени, которым лечение ранее не проводилось.

Доза Рибавирина для детей от 3 до 18 лет должна рассчитываться на основании массы тела, доза пэгинтерферона альфа-2b и интерферона альфа-2b (препарата «Интрон® А») – на основании площади поверхности тела.

Рекомендуемая доза пэгинтерферона альфа-2b составляет 60 мкг/м²/нед. подкожно в комбинации с препаратом Рибавирин 15 мг/кг/сут.

Продолжительность лечения у детей зависит от генотипа вируса

Генотип 1: рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 1 год.

Генотип 2 или 3: рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 24 недели.

Генотип 4: рекомендуемая продолжительность двойной терапии составляет 1 год.

Лечение пэгинтерфероном альфа-2b и Рибавирином у детей должно быть прекращено, если значение *РНК HCV* на 12-й неделе снизилось $< 2 \log_{10}$ по сравнению со значением до лечения или если на 24 неделе лечения у них определяется *РНК HCV*.

При принятии решения о необходимости лечения педиатрических пациентов важно учитывать, что комбинированная терапия может вызывать задержку роста у некоторых пациентов детского возраста. Решение о назначении лечения должно быть принято в зависимости от каждого конкретного случая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячева Л. Г., Шилова И. В. // *Врач*, 2006. – № 8. – С. 32–35.
2. Крамарь Л. В. Этиотропная терапия острых вирусных инфекций у детей: учеб. пособие / Л. В. Крамарь [и др.]. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012. – 156 с.
3. Лечение хронического вирусного гепатита В у детей / Т. В. Строкова [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. – 2012 – Т. 4, № 3. – С. 6–12.
4. Рейзис А.Р. // *Поликлиника*, 2011. – № 4. – С. 83–85.
5. Учайкин, В. Ф. *Инфекционные болезни у детей: учебник* / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 688 с.
6. Шмаров Д. А., Рейзис А. Р., Матанина Н. В. // *Детские инфекции*. – 2006. – № 3. – С. 70–73.